

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2020_047: Meksiletin til
behandling hos voksne
pasienter med nondystrofiske
myotone forstyrrelser

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

19-02-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte med hensyn til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Namuscla (meksiletin). Legemiddelverket har oppsummert og vurdert effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av meksiletin i henhold til bestilling ID2020_047: En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for meksiletin til behandling av non-dystrofisk myotone forstyrrelser hvor legemiddelkostnader ved behandling med meksiletin og med lamotrigin sammenlignes.

Metodevurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av legemiddelfirmaet Lupin Europe GmbH (heretter Lupin). Legemiddelverket har i denne metodevurderingen gjort en oppsummering og vurdering basert på innsendt dokumentasjon, dokumentasjon Legemiddelverket har samlet inn og innspill fra de kliniske ekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med.

Bakgrunn

Meksiletin er et legemiddel til behandling av nondystrofiske myotone forstyrrelser. Myotoni er en medisinsk term for muskelstivhet. Nondystrofisk myotoni (NDM) kjennetegnes med normal muskulutvikling. Det er overstimulering av muskelfibrer som resulterer i vansker med avslapning etter muskelsammentrekning og økt krampetendens. Den generelle kliniske effekten ved behandling av nondystrofiske myotone forstyrrelser er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Anslagsvis 102 pasienter er aktuelle for behandling av myotone forstyrrelser hvert år i Norge. Noen av disse vil ikke ha effekt av meksiletin, og noen vil ikke ha effekt av lamotrigin eller andre alternative legemidler.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Meksiletin er et gammelt virkestoff i klassen antiarytmika. Legemiddelet har siden 2012 vært i bruk på godkjeningsfritak til behandling av pasienter med nondystrofisk myotoni basert på funn i en randomisert kontrollert studie. Den 18.12.2018 fikk meksiletin markedsføringstillatelse for symptomatisk behandling av myotoni hos voksne pasienter med nondystrofiske myotone forstyrrelser etter søknad fra firmaet Lupin og under handelsnavnet Namuscla. Denne metodevurderingen gjelder meksiletin (Namuscla) til bruk ved godkjent indikasjon. I 2017 ble effekten av lamotrigin vist ved nondystrof myotoni i en randomisert kontrollert studie. Legemiddelverket har fått innspill fra en kliniker på at siden da har en stor andel av nye pasienter i Norge blitt behandlet med lamotrigin off-label. Lamotrigin har kun godkjent indikasjon for epilepsi og bipolar lidelse. Den andre kliniker som Legemiddelverket har vært i kontakt med har ikke erfaring med lamotrigin. Uregistrert meksiletin kan ikke lenger forskrives til behandling av non-dystrofisk myotone forstyrrelser når det finnes meksiletin med markedsføringstillatelse. Legemiddelverket vurderer derfor at lamotrigin er relevant sammenlikningsalternativ for meksiletin i denne metodevurderingen. Klinisk erfaring tilsier at det ikke er mulig å si om lamotrigin har bedre eller dårligere effekt enn meksiletin. For begge legemidlene er det en viss andel pasienter som ikke responderer på behandlingen, uavhengig av diagnose.

Alvorlighet og helsetap

Nondystrofisk myotoni er ikke kurerbart og er en sykdom pasientene må leve med hele livet. Sykdommen påvirker ikke livslengden, men kan medføre betydelig redusert livskvalitet avhengig av alvorlighetsgrad av myotonien, fra milde plager til tilstander med alvorlige symptomer. Ettersom metodevurderingen ikke beregner kostnad-per-QALY, men oppsummerer effekt, sikkerhet og kostnader av meksiletin sammenliknet med lamotrigin, har Legemiddelverket ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad. Legemiddelverket har ikke beregnet alvorlighetsgrad for pasienter med nondystrofisk myotoni tidligere fordi ingen legemidler er metodevurdert i denne pasientgruppen.

Kostnad

Legemiddelkostnader per år per pasient (maks AUP ekskludert mva.):

- Ca. 410 000 NOK per år for meksiletin (2 kapsler daglig)
- Ca. 620 000 NOK per år for meksiletin (3 kapsler daglig)
- Ca. 3 300 NOK per år for lamotrigin

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for helsetjenesten ved å ta i bruk meksiletin ved behandling av nondystrofiske myotone forstyrrelser vil være fra ca. 37 millioner NOK til ca. 55 millioner NOK per år i år fem med maks AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHOLDSFORTEGNELSE	5
LOGG	7
ORDLISTE	8
1 BAKGRUNN.....	9
1.1 PROBLEMSTILLING.....	9
1.2 NONDYSTROFISKE MYOTONE FORSTYRRELSER	9
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	13
1.4 SYMPTOMATISK BEHANDLING AV MYOTONI HOS PASIENTER MED NDM.....	13
1.4.1 <i>Behandling med meksiletin</i>	13
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	14
1.4.3 <i>Komparator</i>	15
1.4.4 <i>Behandling med lamotrigin</i>	15
2 KLINISK DOKUMENTASJON	16
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE OG INNSENDE STUDIER	16
2.1.1 <i>Meksiletin</i>	16
2.1.2 <i>Lamotrigin</i>	20
2.1.3 <i>Studier som pågår</i>	22
2.1.4 <i>Legemiddelverkets oppsummering av klinisk dokumentasjon</i>	22
3 PICO.....	24
3.1 PASIENTPOPULASJON	24
3.2 INTERVENSJON	25
3.3 KOMPARATOR.....	26
3.4 UTFALLSMÅL.....	27

3.4.1	<i>Effekt</i>	27
3.4.2	<i>Bivirkninger</i>	33
3.4.3	<i>Helsenytt/helsetap</i>	34
4	ØKONOMISK ANALYSE	36
4.1	BAKGRUNN	36
4.2	KOSTNADER I LEGEMIDDELVERKETS ANALYSE	36
4.3	RESULTATER LEGEMIDDELVERKETS ANALYSE	38
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	40
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	40
5.2	BUDSJETTKONSEKVENSER LEGEMIDDELKOSTNADER FOR HELSETJENESTEN	42
6	OPPSUMMERING	43
	REFERANSER.....	45
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	47

LOGG

Bestilling:	<i>ID2020_047: En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for meksiletin til behandling av non-dystrofisk myotone forstyrrelser hvor legemiddelkostnader ved behandling med meksiletin og med lamotrigin sammenlignes</i>
Forslagstiller:	Lupin Europe GmbH
Legemiddelfirma:	Lupin Europe GmbH
Preparat:	Namuscla
Virkestoff:	Meksiletin
Indikasjon:	Meksiletin er indisert for symptomatisk behandling av myotoni hos voksne pasienter med nondystrofiske myotone forstyrrelser.
ATC-nr:	C01B B02

Prosess

Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonutvidelsen	18-12-2018
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	28-07-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	31-08-2020
Klinikere kontaktet for første gang	02-12-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	21-12-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	28-10-2020 11-11-2020
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	03-11-2020 14-11-2020
Rapport ferdigstilt:	19-02-2021
Saksbehandlingstid:	172 dager hvorav 9 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 163 dager.
Saksutredere:	Malene Nerland Liv Unni Naalsund Randi Krontveit
Kliniske eksperter:	Kjell Arne Arntzen Laurence Albert Bindoff

Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgsspris
CGI	Clinical Global Impression Efficacy Index
DGS	Disability Global Score
DM	Dystrofisk myotoni
GI	Gastro intestinal (mage tarm)
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
INQoL	Individualized Neuromuscular Quality of Life Questionnaire
IVR	Interactive Voice Response
KI	Konfidensintervall
MBS	Myotonic Behaviour Scale
MC	Myotonia congenita
mITT	Modified intention to treat
MVA	Merverdiavgift
NDM	Nondystrofisk myotoni
OS	Totaloverlevelse
PC	Paramyotonia congenita
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PROM	Patient Reported Outcome Measures
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SGS	Severity Global Score
TTO	Time trade off
VAS	Visuell analog skala

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Metodevurdering av legemiddelet meksiletin (Namuscla). Legemiddelverket har oppsummert og vurdert effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av meksiletin i henhold til bestilling ID2020_047: En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for meksiletin til behandling av non-dystrofisk myotone forstyrrelser hvor legemiddelkostnader ved behandling med meksiletin og med lamotrigin sammenlignes.

Lupin leverte opprinnelig en kostnad-per-QALY analyse der meksiletin ble sammenliknet med ingen behandling (placebo).

Legemiddelverket har fått innspill fra det kliniske fagmiljøet i Norge. Tradisjonelt har pasientene fått behandling med natriumkanalblokkere som karbamazepin, fenytoin og meksiletin. Meksiletin har siden 1980-tallet vært i bruk mot hjertearytmi, og på 1990-tallet ble det først forsøkt brukt mot myotoni. Siden 2012 har meksiletin vært i rutinemessig bruk til behandling av pasienter med nondystrofisk myotoni (NDM) basert på funn i en randomisert kontrollert studie og har vært forskrevet på godkjeningsfritak. Meksiletin fikk innvilget markedsføringstillatelse i Norge i desember 2018 for aktuell indikasjon under handelsnavnet Namuscla (2). I 2017 ble effekten av lamotrigin som behandling for pasienter med nondystrofisk myotoni vist i en randomisert kontrollert studie og siden da har en stor andel av pasientene blitt behandlet med lamotrigin (3).

Legemiddelverket mener lamotrigin vil fortrenses dersom meksiletin besluttes innført, og lamotrigin er derfor aktuell komparator i denne metodevurderingen. Pasientgruppen er liten, og meksiletin ved NDM har orphan status. Det er ikke publisert kliniske studiedata som muliggjør en direkte sammenlikning eller en justert indirekte sammenlikning mellom meksiletin og lamotrigin. Gitt en så sjelden sykdom og et gammelt virkestoff er det lite sannsynlig at det kommer bedre data. Det er ikke forventet at noen leverandører av lamotrigin vil søke om indikasjonsutvidelse.

Metodevurderingen oppsummerer og vurderer derfor effekt og sikkerhet av meksiletin og kostnader ved behandling med meksiletin sammenliknet med lamotrigin. Den innleverte kostnad-per-QALY analysen og modellen til Lupin er ikke vurdert eller validert og blir ikke beskrevet videre.

1.2 NONDYSTROFISKE MYOTONE FORSTYRRELSE

Myotoni er en medisinsk term for muskelstivhet. Myotone forstyrrelser er symptomer på hovedsakelig arvelige, sjeldne sykdommer som forårsakes av funksjonssvikt i skjelettmuskulaturens ionekanaler eller muskelcellenes membraner. Disse sykdommene deles i to grupper: dystrofisk myotoni (DM) der musklene ikke utvikles normalt og svinner og nondystrofisk myotoni (NDM) med normal muskelutvikling. Felles for begge er en overstimulering av muskelfibrene som resulterer i vansker med avslapning etter

muskelsammentrekning og økt krampetendens. Både DM og NDM kan igjen deles inn i undergrupper avhengig av hvilket gen som gir opphav til funksjonssvikten. Symptomer, sykdomsforløp og prognose vil avhenge av hvilken spesifikk undergruppe pasienten tilhører, og kan variere fra tilstander med kun milde plager til tilstander med alvorlige symptomer og funksjonshemming.

Denne metodevurderingen gjelder behandling av pasienter med NDM. NDM er alle knyttet til defekter i muskelcellenes ionekanaler. Muskelkontraksjoner og avslapping styres av nerveimpulser som åpner og lukker ionekanaler i muskelcellene, som igjen leder til endring i transport av ioner gjennom cellemembranen og derved endring i det elektriske potensialet over membranen. Forstyrrelse av ionetransporten over cellemembranen fører til forlenget membrandepolarisering og myotoni. NDM er alle knyttet til defekter i muskelcellenes ionekanaler.

Tabell 1: NDM deles i to hovedgrupper basert på hvilken type ionekanal som er defekt (1)

Kloridkanal defekter CLCN1-mutasjoner	Natriumkanaldefekter SCN4A-mutasjoner
Myotonia congenita (MC): <ul style="list-style-type: none"> - Thomsens sykdom - Beckers sykdom 	Paramyotonia congenita (PC) Hyperkalemisk periodisk paralyse med myotoni Kaliumutløst myotoni: <ul style="list-style-type: none"> - Myotonia fluctuans - Myotonia permanens - Acetazolamid-responsiv myotonic

Myotonia congenita (MC):

Kloridkanal dysfunksjoner skyldes en mutasjon i genet CLCN1, som styrer byggingen av et av proteinene som inngår i muskelcellenes kloridkanal. Det er beskrevet over 150 ulike mutasjoner i CLCN1-genet. Ulike mutasjoner fører til myotonia congenita (MC) med ulik arvegang og alvorlighetsgrad.

Thomsens myotoni er arvelig dominant, debuterer vanligvis i spedbarns til 2-årsalder og forverres ikke med årene. Smertefri stivhet i musklene i armer, ansikt, tunge og svelg dominerer oftest, men også bena rammes. Muskelsvakhet er sjelden. Muskelhypertrofi forekommer hos 1/3 av mannlige pasienter og 1/10 av kvinnelige pasienter. Prognosen for pasienter med Thomsens sykdom er god uten redusert forventet livslengde.

Beckers myotoni er arvelig recessiv og debuterer vanligvis mellom 4- og 15-årsalderen. Denne tilstanden er mer alvorlig enn Thomsens, og symptomene øker på opptil 30-årsalder, for deretter å forbli uforandret eller mindre uttalte. Stivheten er i begynnelsen mest uttalt i beina, men spres ofte til armer og ansikt med årene. Hos mange kan muskelstivheten være forbundet med forbigående svakhet i musklene.

Muskelstyrken er vanligvis normal mellom utbruddene, men noen vil ha vedvarende svakhet i nakke, underarmer og hender. Stivheten gjør at musklene er i konstant aktivitet, og blir dermed større. Dette vises spesielt tydelig på baken, lårene og leggene. Muskelsmerte er også vanlig. Alvorlighetsgraden

varierer, selv innenfor samme familie, men symptomene er vanligvis sterkere hos menn. De fleste med denne tilstanden har god livskvalitet, deltar i ulike sportsaktiviteter og har normal livslengde.

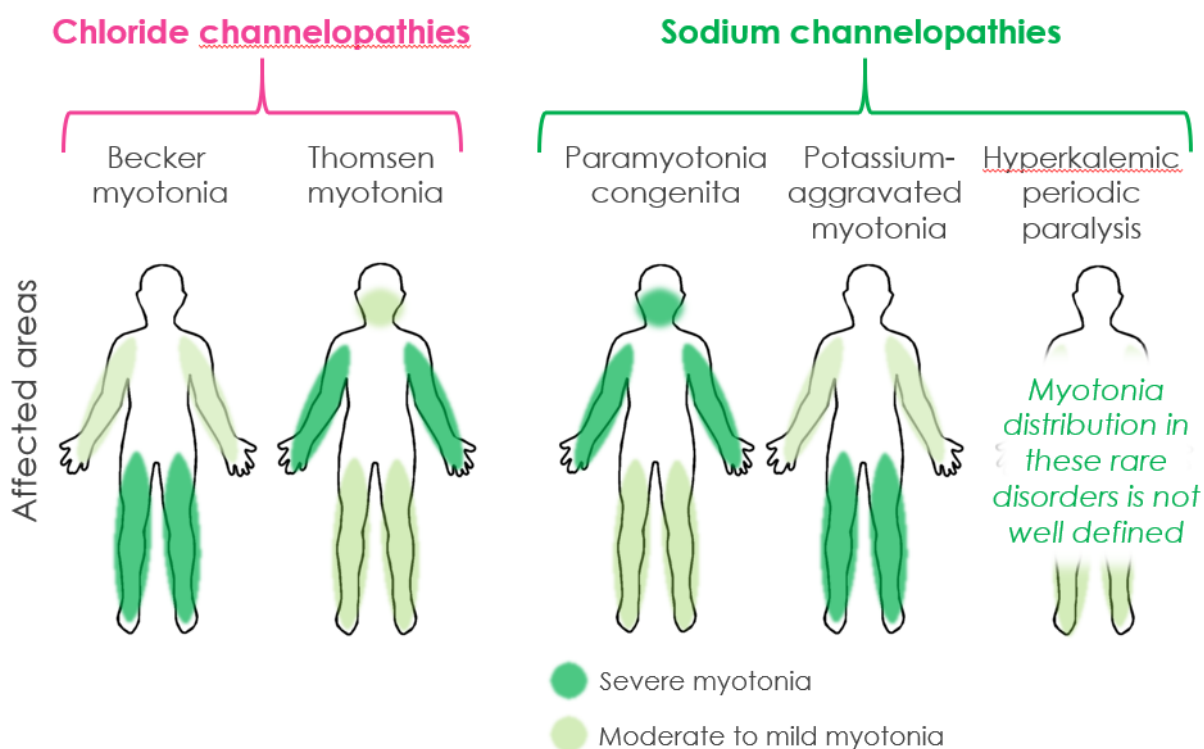
Felles for Thomsens og Beckers sykdom er at stivheten utløses når musklene aktiveres etter hvile og reduseres ved gjentatte muskelkontraksjoner, såkalt oppvarmings fenomen. Tilstandene forverres av kulde og emosjonelt stress.

Paramyotonia congenita (PC):

Natriumkanal dysfunksjon skyldes en mutasjon i SCN4A-genet. Mutasjoner i SCN4A-genet som styrer byggingen av en del av natriumionekanalene er opphav til paramyotonia congenita (PC) og en rekke andre natriumkanaldefekter.

PC er arvelig dominant og debuterer vanligvis i løpet av de første 10 leveår. Den skiller seg fra de fleste myotone forstyrrelser ved at gjentatte muskelkontraksjoner forverrer stivheten, såkalt omvendt oppvarmingseffekt. Stivheten induseres av kulde eller aktivitet og opptrer hyppigst i ansikts-, nakke- og hånd-muskulatur og kan vare fra minutter til timer.

Myotonia fluctuans, Myotonia permanens og Acetazolamid-responsiv myotoni har til felles at stivheten utløses av høye kaliumnivåer i serum. De er alle svært sjeldne former for NDM. Hyperkalemisk periodisk paralyse omfatter en kombinasjon av myotoni og paralyse.



Figur 1: Involverte muskelgrupper i NDM(1)

Diagnosen baserer seg på sykehistorien med den typiske muskelstivheten etter hvile. Elektromyografi (EMG) vil vise et typisk bilde med muskelstivhet uten tegn på annen muskelsykdom. En DNA-analyse vil kunne bekrefte diagnosen i 95 % av tilfellene.

Forekomsten av NDM varierer mellom 1 og 10 per 100 000, med en høyere forekomst i Skandinavia, og i Norge er forekomsten høyere i Nord-Norge enn i Sør-Norge. En kartlegging av tilfeller i Nord-Norge har estimert en prevalens i Nord-Norge for MC på 11,4 per 100 000 (4, 5). En tilsvarende kartlegging i Vest-Norge estimerte en prevalens på 2,82 per 100 000 i denne landsdelen (6). Forekomsten av PC er 1,4 per 100 000 i Nord-Norge (5), mens det i Vest-Norge ikke ble funnet pasienter med PC (6). Basert på de nevnte studier av prevalensen for NDM i Norge, så har Lupin beregnet en samlet prevalens i Norge på 3,5 tilfeller per 100 000, det vil si ca. 190 tilfeller. Dette tallet bekreftes av klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

NDM kan ikke kureres og er en sykdom pasientene må leve med hele livet. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med sier at muskelstivhet/myotonien som regel er konstant fra ungdomsår og livet ut. Graden av myotoni avhenger av den genetiske mutasjonen, men er også relatert til andre forhold i livet som jobb og familieliv. Mange med MC har vanskeligheter med å være i jobb over tid. Det er ikke forventet redusert livslengde. Ettersom metodevurderingen ikke beregner kostnad-per-QALY, men oppsummerer effekt og sikkerhet av meksiletin og legemiddelkostnader sammenliknet med lamotrigin, har Legemiddelverket ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad. Legemiddelverket har ikke beregnet alvorlighetsgrad for pasienter med NDM tidligere fordi ingen legemidler til denne pasientgruppen er metodevurdert.

1.4 SYMPTOMATISK BEHANDLING AV MYOTONI HOS PASIENTER MED NDM

1.4.1 Behandling med meksiletin

- *Indikasjon*
Meksiletin er indisert for symptomatisk behandling av myotoni hos voksne pasienter med nondystrofiske myotone forstyrrelser.
- *Virkningsmekanisme*
Meksiletin blokkerer natriumkanaler i muskelceller som er i aktivitet (bruksavhengig blokkering) og/eller langvarig depolarisert (spenningsavhengig blokkering), som forekommer i sykt vev. Meksiletin er derfor mest aktiv på muskelfibre som er gjenstand for gjentatt utladning, som skjelettmuskler. Myotone symptomer forbedres ved en reduksjon i muskelstivhet gjennom redusert forsinkelse i muskelavslapping.
- *Dosering*
167 mg meksiletin daglig (1 kapsel). Etter minst 1 ukes behandling, basert på klinisk respons, kan den daglige dosen økes til 333 mg daglig (2 kapsler). Etter ytterligere 1 ukes behandling og basert på respons, kan den daglige dosen økes til 500 mg daglig (3 kapsler). Vedlikeholdsbehandling er mellom 167 mg og 500 mg daglig, i henhold til symptomenes intensitet og klinisk respons, tatt regelmessig i løpet av dagen.
- *Bivirkninger*
De vanligste rapporterte bivirkningene hos pasienter behandlet med meksiletin er magesmerter (12 %), svimmelhet (8 %) og søvnløshet (12 %). Av kardiale bivirkninger er takykardi og hypotensjon vanlig, mens bradykardi er mindre vanlig. Hodepine, parestesi, tåkesyn og smerter i ekstremitetene er også vanlige.

For utfyllende informasjon om meksiletin henvises det til preparatomtalen til Namuscla (1).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det eksisterer ikke nasjonale faglige retningslinjer for behandling av myotoni ved NDM. Det finnes heller ingen internasjonale behandlingsretningslinjer. Det er nylig publisert to oversiktsartikler skrevet av et stort antall eksperter på området fra Europa og USA, som beskriver retningslinjer for utredning og behandling av NDM (7, 8).

Behandling og oppfølging avhenger av hvor alvorlig sykdommen er. En del pasienter er lite plaget, og klarer seg fint i hverdagen med mestringsstrategier som avslappingsteknikker, å unngå lange perioder uten aktivitet og å unngå plutselige bevegelser etter hvile/stillesitting og lærer seg å utnytte oppvarmingsfenomenet. Fysioterapi og fysisk trening inngår i behandlingsopplegget. Sykdommen begrenser seg til musklene, og oppfølging skjer hos barnelege, nevrolog og genetiker.

Farmakologisk behandling er symptomatisk. Mange legemidler har vært prøvd i kategorien antiarytmika og antiepileptika. Dette er generelt legemiddelgrupper med hyppige bivirkninger og grad av plager må derfor veies mot risiko for bivirkninger. Meksiletin har vært brukt som antiarytmikum siden 1980-tallet og har vært i utprøvende behandling mot myotoni siden 1990-tallet. I dag er det bare meksiletin som har godkjent indikasjon for denne pasientgruppen. I tillegg har antiepileptikumet lamotrigin vist effekt på myotoni i en klinisk studie, men lamotrigin har ikke godkjent indikasjon for myotoni (3). Andre legemidler enn lamotrigin, som beskrives i litteraturen som alternativer, er å betrakte som utprøvende behandling og har begrenset eller ingen dokumentasjon på effekt og tolerabilitet ved NDM.

Nasjonal kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser angir at meksiletin og lamotrigin har best dokumentert effekt for symptomatisk behandling av muskelstivhet (9). En nyere internasjonal artikkel har beskrevet meksiletin som førstevalg på grunn av effekt og relativt lite problemer med bivirkninger, og har vært det preparatet som har vært mest studert i kliniske studier ved NDM (7). I den samme artikkelen omtales også en randomisert dobbelblindet studie som har vist god effekt og tolerabilitet for lamotrigin ved NDM (3, 7). Den ene klinikeren som Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at lamotrigin nå er førstevalg ved hans klinikk til nye pasienter på grunn av lettere tilgjengelighet og lavere risiko for hjertebivirkninger, mens meksiletin gis til de som ikke har effekt av eller ikke tolererer lamotrigin. Den andre klinikeren som Legemiddelverket har vært i kontakt med har ikke erfaring med lamotrigin og angir at meksiletin er førstevalg ved hans klinikk.

Tall fra HELFO viser at i 2020 fikk 23 pasienter refundert utgifter til behandling med meksiletin og 11 pasienter fikk refundert utgifter til lamotrigin for behandling av myotoni. Tall fra Reseptregisteret viser at 42 pasienter brukte meksiletin i 2019 (10). Reseptregisteret angir ikke indikasjon for bruk.

Et stort antall andre antiarytmika, antiepileptika, anidepressiva og andre legemiddelgrupper er beskrevet i kasusrapporter i litteraturen. For eksempel flekainid, propafenon, prokainamid, karbamazepin, fenytoin, litium og acetazolamid (2). Det finnes imidlertid ikke kontrollerte studier som kan dokumentere effekt av

disse (11), bortsett fra acetazolamid og andre karboanhydrasehemmere som har dokumentert effekt (nivå 1) for en sjelden, spesifikk variant av NDM kalt periodisk paralyse (8).

1.4.3 Komparator

Basert på at det ikke er andre legemidler enn meksiletin som har indikasjon for myotoni ved NDM og at det mangler kontrollerte studier for de fleste legemidler som har vært brukt forsøksvis, så har Lupin benyttet placebo som komparator i den innsendte dokumentasjonen. Ifølge Legemiddelverkets retningslinjer skal komparator som hovedregel være dagens etablerte praksis eller den behandlingen som er mest brukt (i antall pasienter) (12). Hvis meksiletin besluttes innført, kan det helt eller delvis erstatte lamotrigin eller bruk av meksiletin-preparater uten markedsføringstillatelse (MT). Lamotrigin har forhåndsgodkjent refusjon på blå resept for epilepsi og bipolar lidelse i dag. Basert på de lave legemiddelkostnadene og vurderingene som er gjort for de to tilstandene som allerede har forhåndsgodkjent refusjon (epilepsi og bipolar lidelse), vurderer Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at nytten står i forhold til ressursbruken, hensyntatt tilstandens alvorlighet også ved behandling av NDM med lamotrigin. Legemiddelverket vurderer på denne bakgrunn at lamotrigin er aktuell komparator.

1.4.4 Behandling med lamotrigin

- *Indikasjon*
Lamotrigin har ikke godkjent indikasjon for myotoni. Den er imidlertid anbefalt til symptomatisk behandling av myotoni (7).
Godkjente indikasjoner er epilepsi og bipolar lidelse.
- *Virkningsmekanisme*
Hemmer spenningsstyrte natriumkanaler og frigjøring av glutamat.
- *Dosering*
I den kliniske studien av lamotrigin ved NDM var doseringen 150 mg eller 300 mg daglig (3)
Ved godkjente indikasjoner er doseringen fra 25 mg – 400 mg pr dag (6).
- *Bivirkninger*
Vanlige: Diare, kvalme, munntørrehet, tretthet, muskel- og skjelettsmerter, hudutslett, aggresjon, irritabilitet.

For utfyllende informasjon om lamotrigin henvises til preparatomtalen for Lamictal (13).

2 KLINISK DOKUMENTASJON

Lupin sendte over systematiske litteratursøk i relevante databaser etter forespørsel fra Legemiddelverket.

Tre av de fire studiene som danner dokumentasjonsgrunnlaget for kostnad-per-QALY-analysen til Lupin, MYOMEX (2), Statland et al. (14) og Stunnenberg et al. (15) inngikk i søknad om markedsføringstillatelse (MT) for legemidlet Namuscla (2). Dette er randomiserte, dobbeltblinde placebokontrollerte studier. Alle studiene dokumenterer redusert stivhet rapportert av pasienten selv på enten en visuell analog skala (VAS) (16) eller en interaktiv stemmerespons dagbok (IVR). EMA har konkludert med at meksiletin gir en nytte som overstiger risikoen ved behandling av myotoni hos voksne pasienter med symptomatisk behandling av NDM (2). Den fjerde studien, Suetterlin et al. (17) er en retrospektiv gjennomgang av journaldata for å evaluere langtidseffekt og -sikkerhet av meksiletin og er publisert i et fagfelleurdert tidsskrift etter at MT ble gitt.

Etter innspill fra kliniker og vitenskapelige oppsummeringer (7, 8) av NDM fra 2020 presenterer Legemiddelverket studien som ser på effekt av lamotrigin mot myotoni hos pasienter med NDM. Dette er en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, overkryssings-studie utført i Danmark. Lamotrigin-studien viste redusert stivhet målt ved «Myotonic Behaviour Scale» (MBS), som er et verktøy for pasientrapportering av muskelstivhet.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE OG INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

2.1.1 Meksiletin

Det er fire studier av den kliniske effekten av meksiletin og en studie som validerer måleinstrumentene for selvrappertert stivhet ved NDM.

Tabell 2: Oversikt over kliniske studier av meksiletin

Studie	MYOMEX (2)	Statland et al. (14)	Stunnenberg et al. (15)	Suetterlin et al. (17)
Design	Fase III randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, Overkryssings-studie	Fase II, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, overkryssings-studie	Fase III randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, overkryssings-studie	Retrospektiv gjennomgang av journaldata
Populasjon	Pasienter med genetisk bekreftet MC eller PC i alderen 18-65 år (ITT n=25) MC: n=13 PC: n=12	Pasienter med genetisk bekreftet MC eller PC i alderen 16-68 år (ITT n=59) MC: n=34 PC: n=21, 4 uten definert mutasjon	Pasienter med genetisk bekreftet MC eller PC i alderen 19-65 år (ITT n=30) MC: n=19 PC: n=11	Pasienter med genetisk bekreftet MC eller PC som hadde fått meksiletin. Alder ikke oppgitt. N=63
Intervensjon	Meksiletin 167 mg daglig, titrert opp hver 3.dag til 167 mg 3 ganger daglig i totalt 18-22 dager	Meksiletin 167 mg 3 ganger daglig i totalt 28 dager	Meksiletin 167 mg 3 ganger daglig i totalt 28 dager	Meksiletin titrert til symptomfrihet eller til maksimal dose 500 mg daglig Gjennomsnittlig oppfølgingstid 4,8 år (6 mnd – 17,8 år)
Komparator	Placebo	Placebo	Placebo	Ingen kontrollarm
Primære utfallsmål	Stivhet, pasientrapport på VAS	Stivhet, pasientrapportert ved å ringe til en interactive voice response (IVR)	Stivhet, pasientrapportert ved å ringe til en interactive voice response (IVR)	Pasientrapportert behandlingseffekt og bivirkninger Effektiv dose
Sekundære utfallsmål	Stoltest Livskvalitet INQoL Clinical Global Impression (CGI) Severity Global Score (SGS) Disability Global Score (DGS)	Smerte, tretthet og muskelsvakhet Øyelukkingstest, Håndgrep Muskel aksjonspotensial Elektromyografi Livskvalitet målt med SF-36 og INQoL	Smerte, tretthet og muskelsvakhet Øyelukkingstest, Håndgrep Elektromyografi Livskvalitet målt med SF-36 og INQoL	Gjennomgang av tilgjengelige elektrokardiogrammer: Hjerterytme PR-intervall QRS-varighet QT-intervall

MC = Myotonia Congenita, mutasjon i CLCN1, kloridkanaldefekt

PC = Paramyotonia Congenita, mutasjon i SCN4A, natriumkanaldefekt

INQOL = Individualized Neuromuscular Quality Of Life Questionnaire

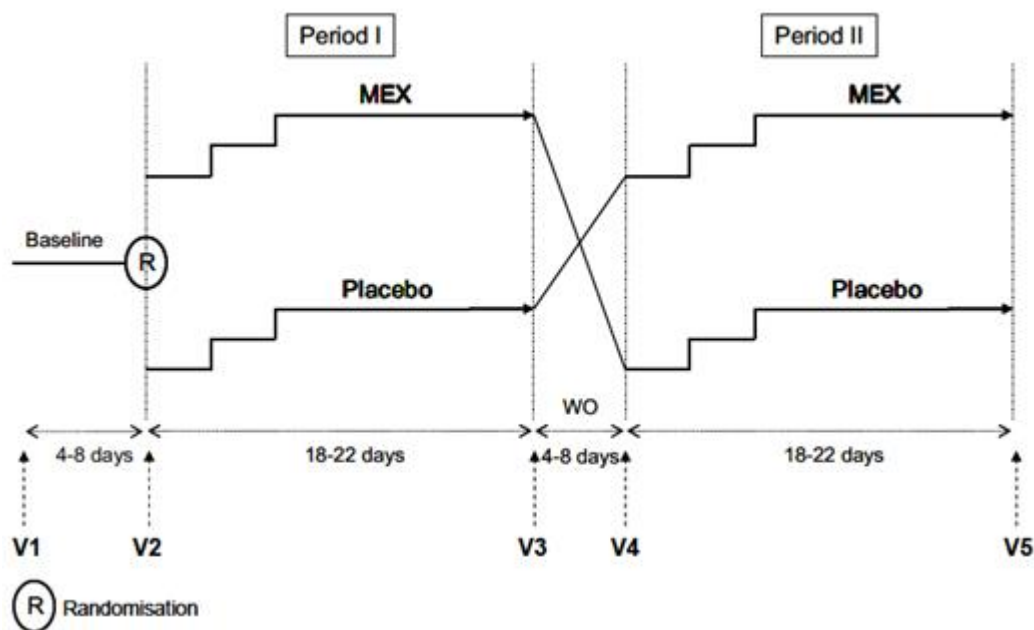
SF-36 = 36 item Short Form Health Survey – generisk spørreskjema om helse

MYOMEX-studien

Effekt og sikkerhet av meksiletin i behandling av myotoni hos voksne menn og kvinner ble evaluert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie med overkryssingsdesign. 25 menn og kvinner med genetisk bekreftet MC eller PC i alderen 18 til 65 år og behandlingstrengende myotoni deltok i studien. Behandlingsbehov ble definert som myotoni i minst to segmenter (armer, ben eller hode) og som

påvirket minst tre daglige aktiviteter. Pasienter som tidligere hadde brukt meksiletin, måtte gjennomføre minst 4 behandlingsfrie dager før studiestart.

Pasientene ble randomisert (1:1) til en behandlingssekvens, meksiletin – placebo eller placebo – meksiletin. Se figur 2. Mellom de to behandlingsperiodene hadde alle en tablettfri periode på 4 – 8 dager. Diagnose (MC eller PC) var balansert i gruppene ved stratifisering i begge sekvenser. Både pasienter, behandlere og sponsor var blindet. Overkryssingsdesign er benyttet i alle de publiserte meksiletin-studiene og i lamotrigin-studien. Pasientpopulasjonen er svært heterogen og det er få pasienter og derved kan det være en fordel at hver pasient er sin egen kontroll. Ulempen er imidlertid at pasienten lett merker forskjell når de går over til periode to, og derved kan gjette om de har fått aktiv behandling eller komparator. Det oppstår en effekt der pasienten tenderer til å overvurdere nytten av intervensjonen, heretter kalt effekt av overkryssing (carry-over effect).



Figur 2: Studiedesign i MYOMEX-studien

V1, V2, V3, V4 og V5 er tidspunkt for effektmåling, både pasientenes selvrapporterte og gjennomføring av kliniske tester. Måling på tidspunkt V2 utgjorde baseline, og målinger ved V3 og V5 ble sammenlignet med baseline.

Det primære effektendepunktet var pasientens subjektive vurdering av sin muskelstivhet, rapportert på en visuell analog skala (16), 100 mm lang, der 0 er ingen stivhet og 100 mm er maksimal tenkelig stivhet. Sentrale sekundære endepunkt var sykdomsspesifikk livskvalitet, målt med Individualized Neuromuscular Quality of Life (INQoL) og Clinical Global Impression (CGI) Efficacy Index, vurdert av kliniker og vurdert av pasienten. Det er også benyttet en såkalt Clinical mytonia rating scale for å beskrive pasientenes sykdomsbelastning. Denne er delt i to: Severity global score og Disability global score.

Resultater fra MYOMEX-studien er oppsummert i kapittel 3.

Statland et al.-studien

Effekt av meksiletin på symptomer ved NDM ble undersøkt i en randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet studie med overkryssingsdesign, studien er fra 2012 (14). 59 pasienter med gjennomsnittsalder på 43 år, ble randomisert til en behandlingssekvens der de fikk enten meksiletin eller placebo i første behandlingsperiode. Deltakerne i studien hadde genetisk bekreftet NDM eller symptomer som indikerte NDM uten dystrofi. Pasientene ble behandlet med 200 mg meksiletin tre ganger daglig i 4 uker eller tilsvarende med placebo. Etter 1 uke opphold i behandlingen byttet de fra intervensjon til placebo eller omvendt. Primært utfallsmål var pasientens selvrapporterte stivhet. I denne stivheten rapporterte pasientene sin stivhet på en skala fra 1 til 9 der 1 er minimal og 9 er verst tenkelige stivhet. Ingen symptom ble registrert som 0 i analysen. Denne scoren ble rapportert daglig de to siste ukene av behandlingsperioden og gitt muntlig på en automatisk telefon, interactive voice respons (IVR). Etter avsluttet behandlingsperiode ble deltakerne bedt om gjette på om de hadde fått meksiletin eller placebo. Etter første periode gjettet 64 % riktig i meksiletin gruppen og 69 % i placebogruppen. Etter andre periode gjettet 79 % riktig i meksiletin gruppen og 80 % i placebogruppen. Det ble også utført en Wald test, statistisk analyse av konsistens i resultatene for å vise om det var en effekt på resultatene som skyldes overkryssingsdesignet. Det viste seg å være en slik inkonsistens. Resultatene fra denne studien ble derfor analysert for hver periode for seg. Resultatene viste en signifikant bedre effekt i periode to enn i periode en, men med en mye større spredning. Det er vanskelig å trekke noen slutning om årsakene til dette. Studien er den første RCT-studien på meksiletin mot myotoni som ble publisert, og ble vurdert som preliminær dokumentasjon på en positiv effekt av meksiletin ved myotoni. Resultatene fra denne studien presenteres i kapittel 3.4.

Stunnenberg et al.-studien

Denne studien ble gjennomført som en serie randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblindete studier med én deltaker i hver studie (N-av-1), studien er fra 2018 (15). Gjennomsnittsalder for de 27 deltakerne var 43 år. Hver deltaker var sin egen kontroll, og den oppnådde effekten i form av endring i stivhet for hver enkelt, ble sammenstilt i analysen. Det primære utfallsmålet, pasientrapportert stivhet, ble målt på samme måte som i Statland et al.-studien fra 2012, med daglig telefonrapportering til en automatisk telefonsjener, IVR. Statistisk analyse viste ingen signifikant overkryssingseffekt i denne studien. Resultater fra primært utfallsmål presenteres i kapittel 3.4.

Suetterlin et al.

Dette er en langtidsstudie der data ble samlet retrospektivt ved en gjennomgang av journaldata for alle pasienter med genetisk bekreftet NDM som hadde fått forskrevet meksiletin og var fulgt opp minimum 6 måneder, studien er fra 2015 (17). 63 pasienter ble inkludert hvorav 40 med SLCN1-mutasjon, 21 med SCN4A-mutasjon og 2 med mutasjoner i begge genene. Det ble samlet data om dosering, oppfølgingstid, pasientenes subjektive rapportering av om de opplevde effekt av behandlingen og bivirkninger.

Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 4,8 år med en spredning fra 6 måneder til 17,8 år. Resultatene presenteres i kap 3.4.

Validering av måleinstrumenter for selvrapportert stivhet ved NDM

Hammaren et al. (18) undersøkte reliabilitet og validitet av tre ulike instrumenter for å måle pasientens selvrappotering for å kvantifisere myoton stivhet og korrelasjon til funksjonelle måleinstrumenter. Seks menn i alderen 31 til 61 år, gjennomsnittsalder 40 år, med diagnosen MC deltok i studien. Prosedyren er beskrevet i artikkelen. Funksjonelle tester ble utført i flere standardiserte sekvenser og i tillegg svarte pasientene på de tre selvrappoteringskjemaene, VAS, MBS og Borg kategoriskala, umiddelbart etter hver funksjonelle test og to ganger hver dag i de to ukene mellom testsekvensen. Korrelasjon mellom funksjonelle tester og selvrappoterings tester ble analysert og pasientene ble bedt om å angi hvilket skjema de foretrakk for selvrappotering.

2.1.2 Lamotrigin

Tabell 3: Oversikt over lamotrigin- studien (2)

Studie 5 Lamotrigin	Lamotrigin; randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert over (2 behandlingsperioder) (NCT02159963) (EudraCT nr. 2013-003309-24) (3)
Populasjon	Voksne kvinner og menn med genetisk bekreftet MC eller PC Alder 19-74 år N=26, 14 med MC og 12 med PC
Intervensjon	Lamotrigin opptitrert fra 25 mg daglig ved start til 50 mg etter 2 uker, 150 mg etter 4 uker og 300 mg etter 6 uker. Total behandlingsperiode var 8 uker.
Sammenligning/ Kontrollarm	Placebo
Primære utfallsmål	Stivhet, pasientrapportert på Myotonic Behaviour Scale (MBS)
Sekundære utfallsmål	Kliniske myotoni tester utført ved legebesøk Pasientrapportert helse, målt med SF-36

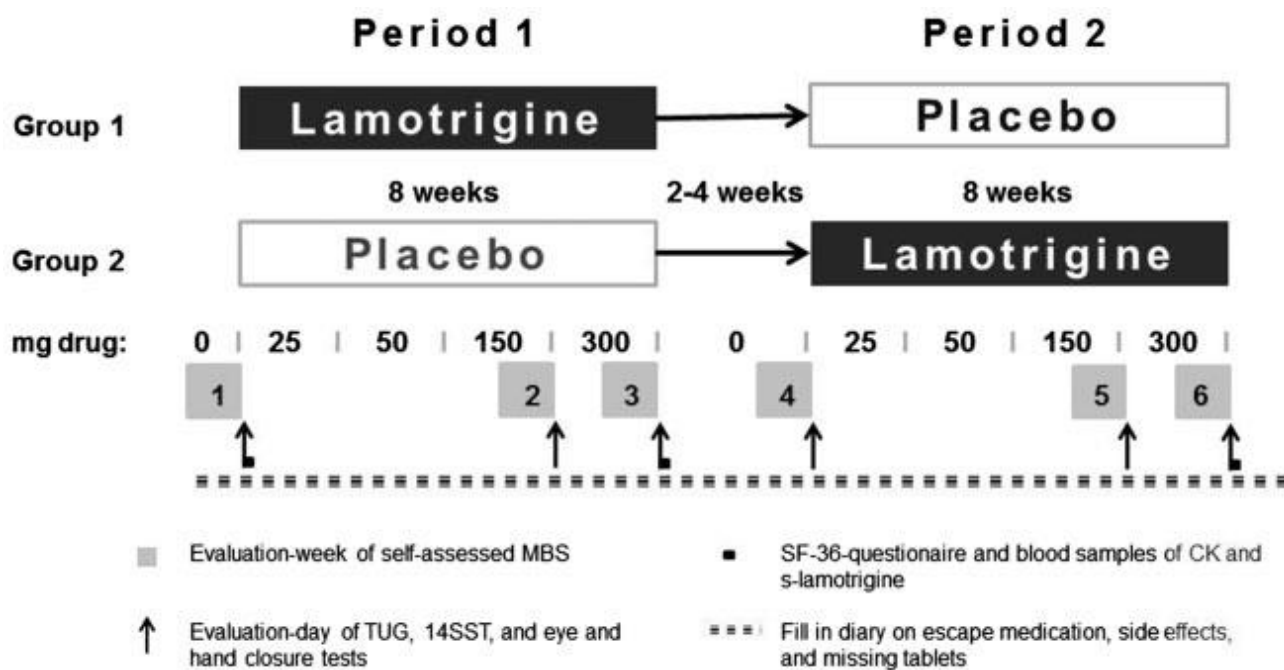
MC=Myotonia Congenita, mutasjon i *CLCN1*-genet, defekt i kloridkanalen

PC = Paramyotonia Congenita, mutasjon i *SCN4A*-genet, defekt i natriumkanal

Lamotrigin-studien

Effekt av lamotrigin i behandling av myotoni hos voksne menn og kvinner ble evaluert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, overkryssings-studie med 26 menn og kvinner med genetisk bekreftet MC eller PC i alderen 19 til 74 år med behandlingstrengende klinisk myotoni. Behandlingsbehov ble definert som myotoni i øye-, hånd- eller leggmuskler, som påvirket dagliglivet til pasienten.

Pasientene ble randomisert (1:1) til en behandlingssekvens, lamotrigin – placebo eller placebo - lamotrigin. Se figur 3. Hver behandlingsperiode var på 8 uker, med en doseopptrapping slik at maksimal dose ble gitt i 2 uker. Mellom de to behandlingsperiodene hadde alle en tablettfri periode på 2-4 uker. Diagnose (MC eller PC) var balansert i gruppene ved stratifisering i begge sekvenser. Både pasienter, behandlere og sponsor var blindet.



Figur 3: Studiedesign i Lamotrigin-studien

Pasientene rapporterte stivhet i andre uke med hver av dosene 150mg og 300mg i tillegg til uken før behandlingsstart. Stivhet ble rapportert med verktøyet «Myotonic Behaviour Scale», MBT (18). Dette er et verktøy med dokumentert validitet og reliabilitet for pasienter med NDM. MBT består av seks påstander og pasienten skal velge den som beskriver hans tilstand best. Påstand 1 tilsvarer ingen stivhet mens påstand 6 tilsvarer betydelig stivhet.

Forfatterne av lamotrigin-studien sier at årsaken til at de ikke kunne gjennomføre en direkte sammenlignende studie mellom lamotrigin og meksiletin, var at en tredel av deres pasienter avsto å bruke meksiletin på grunn av bivirkninger etter tidligere erfaring med dette legemidlet (3). Forfatterne utførte en svært forenklet sammenligning av meksiletin og lamotrigin og konkluderte med at behandlingseffekten for de to er liknende.

Resultater fra lamotrigin-studien er oppsummert i kapittel 3.4.

2.1.3 Studier som pågår

Det pågår én studie med meksiletin i den aktuelle pasientgruppen:

An observational study in adult patients with non-dystrophic myotonic disorders, NCT04616807 (19)

Dette er en multisenter prospektiv observasjonsstudie for å se på sikkerhet og toleranse hos pasienter med NDM ved langtidsbruk av meksiletin. Femti voksne pasienter er planlagt inkludert og skal følges opp i tre år. Primære utfallsmål vil være andel pasienter med behandlingstrengende bivirkninger ved 6, 12, 24 og 36 måneder etter inkludering og andel pasienter som har behov for dosereduksjon eller behandlingsstopp på grunn av bivirkninger i løpet av oppfølgingsperioden. Behandlingen skal følge dosering i henhold til godkjent preparatomtale.

2.1.4 Legemiddelverkets oppsummering av klinisk dokumentasjon

NDM er en sjelden sykdom og de omtalte studiene i denne rapporten har derfor den begrensning at de omfatter få pasienter. I tillegg er pasientene en nokså heterogen gruppe idet de har ulike mutasjoner, har ulike kliniske symptomer og responderer ulikt på behandling. Ingen av studiene har tilstrekkelig antall pasienter til å kunne vise statistisk signifikant forskjell i effekt for de to hovedgruppene av sykdommen, MC og PC.

Når det gjelder sammenligning av effekt for meksiletin og lamotrigin, så begrenses dette av at det ikke er gjort direkte sammenlignende studier av de to behandlingalternativene, og en indirekte sammenligning er vanskelig da det er brukt ulike verktøy for måling av det primære utfallsmålet, pasientrapportert myotoni. MYOMEX-studien benytter en stivhetsskala fra 0 til 100. Lamotrigin-studien benyttet en myotoniskala fra 1 til 6 (MBS). For begge legemidlene er det en viss andel pasienter som ikke responderer på behandlingen, uavhengig av diagnose. Studien til Hammaren et al. (18) som sammenligner de to måleinstrumentene, VAS og MBS, bygger på for få pasienter og for få observasjoner til at den kan benyttes til å vurdere om de to studienes måte å måle effekt på er sammenliknbare.

Den eldste studien, Statland et al (14), har stor forskjell i resultatene fra periode 1 til 2 og periodene analyseres derfor separat med det resultat at det blir få pasienter per behandlingsarm. Legemiddelverket anser den som et supplement til de nyere studiene. MYOMEX-studien (2) og Stunnenberg et al.-studien (15) er godt designede studier som anses å være relevante for denne oppsummeringen av effekten av meksiletin. Suetterlin et al. (17) er en langtidsstudie som er egnet til å belyse langtids effekt og sikkerhet av meksiletin.

I kapittel 3 belyses pasientpopulasjon, intervensjon og komparator i de kliniske studiene i forhold til norsk klinisk praksis samt effekt og sikkerhet av meksiletin og lamotrigin.

I kapittel 4 belyses kostnader ved behandling med meksiletin sammenliknet med lamotrigin.

Den innleverte kostnad-per-QALY analysen av meksiletin er sammenlignet med placebo og den tilhørende modellen er ikke vurdert eller validert og blir ikke beskrevet videre.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Tabell 4: Antall pasienter med NDM i Nord-Norge og Hordaland (5, 6)

Diagnose	Nord-Norge		Hordaland	
	Antall	Prevalens per 100 000	Antall	Prevalens per 100 000
NDM totalt	75	15,5	14	2,81
Myotonia Congenita	55	11,4	14	2,81
Paramyotonia congenita	7	1,4	0	
Hypokalemisk periodisk paralyse	12	2,5	0	
Congenital Myasthenia Syndrom	1	0,21	0	

Nondystrof myotoni har en forekomst i Norge som er høyere enn på verdensbasis, og med en geografisk forskjell der prevalensen i Nord-Norge er vesentlig høyere enn i landet forøvrig. Prevalensen av myotonia congenita (MC) i Nord-Norge er rapportert til 11,4 per 100 000 (5), mens det i Hordaland er funnet en prevalens av MC på 2,81 per 100 000 (6). Hvis vi slår sammen tallene for de to regionene, så får vi en prevalens på 7,02 per 100 000. Prevalensen for paramyotonia congenita (PC) er 1,4 i Nord-Norge (5), mens det i Hordaland ikke ble funnet tilfeller av denne mutasjonen. Pasienter som blir diagnostisert, skal nå registreres i Norsk register for arvelige og medfødte nevrologiske sykdommer, som er et nasjonalt medisinsk kvalitetsregister på området (20). Ifølge dette registeret har pasienter med medfødt nevrologisk sykdom i Nord-Norge en gjennomsnittsalder på 48,8 år. 53,5% av pasientene er menn og 46,5% er kvinner (5).

Innsendt klinisk dokumentasjon

De kliniske studiene som dokumentasjonen bygger på har inkludert pasienter med genetisk bekreftet NDM. Alle de omtalte studiene har en stratifisert randomiseringen på diagnose og har ca. like mange pasienter med MC og PC i begge grupper.

Tabell 5: Pasientkarakteristika for de omtalte studiene

	MYOMEX	Statland et al.	Stunnenberg et al.	Suetterlin et al.
Alder	43,0 år	42,9 år	43,4 år	Ikke oppgitt
Andel menn	68 %	56 %	73 %	Ikke oppgitt
Andel MC	52 %	58 %	63 %	67 %*
Andel PC	48 %	36 %	37%	36 %

*2 pasienter hadde begge mutasjoner

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Lupin har i sine budsjettberegninger lagt til grunn en prevalens på 3,5 per 100 000 for NDM, det er basert på tidligere publiserte data fra de to kompetansemiljøene i Nord-Norge og Hordaland.

Legemiddelverkets vurdering

De kliniske studiene både med meksiletin og lamotrigin har en populasjon bestående av pasienter med MC og PC i forholdet 1:1 til 2:1. I Norge er forekomsten av PC mye lavere enn for MC, med en forekomst av PC som er mindre enn 1:10 i forhold til MC. MYOMEX-studien har ikke tilstrekkelig antall i undergruppene MC eller PC til å kunne si noe om forskjell i effekt på MC og PC-pasienter. De to andre studiene med meksiletin (Statland et al. og Stunnenberg et al.) viser forskjell i effekt på undergrupper, men resultatene er motstridende med tanke på hvilken gruppe som har best effekt. Den retrospektive studien med meksiletin til Suetterlin et al., viser at PC-pasienter i gjennomsnitt oppnår effekt med lavere doser enn MC-pasienter, men andelen pasienter som oppnår tilfredsstillende effekt er ikke forskjellig i de to gruppene. De omtalte studiene gir ikke grunnlag for å trekke noen konklusjoner om effekt av meksiletin i MC vs. PC. Vi kan derfor ikke si noe om hvorvidt det har betydning for utfallet at fordelingen av de to diagnosene i studiene er forskjellig fra norsk klinisk praksis.

Alders- og kjønnsfordelingen synes å være relevant for de som behandles i Norge. Ingen barn er inkludert i studiene, og meksiletin har heller ikke indikasjon for behandling av barn med NDM.

Klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at det i dag ikke finnes gode prevalenstall for hele landet og at et anslag på 3 pasienter per 100 000 er en rimelig antagelse. Ikke alle ønsker behandling og den ene klinikeren antar at ca. 70 – 80 % av de voksne pasientene som kommer til kontroll, står på behandling. Legemiddelverket mener Lupin sitt estimat på 3,5 pasienter per 100 000 som vil være aktuell for behandling er representativt i norsk klinisk praksis og legger dette til grunn i budsjettberegningene.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

I følge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med, så har uregistrert meksiletin vært et av de mest brukte legemidlene til symptomatisk behandling av myotoni i Norge inntil 2017. Dosen er vanligvis 3 kapsler daglig. Etter at det i 2017 ble vist at lamotrigin også har god effekt ble praksis endret ved noen sykehus.

Innsendt klinisk dokumentasjon

De tre innsendte meksiletinstudiene har benyttet maksimal anbefalt dose i henhold til preparatomtalen (21). Opptrappingen har i MYOMEX-studien foregått raskere enn anbefalt i preparatomtalen, mens de to andre studiene ikke har benyttet opptrapping.

Lupin antar en opptrapping i sin analyse fra en til to kapsler etter tre dager, som i MYOMEX-studien, men har videre benyttet 2 kapsler daglig som vedlikeholdsdose. Lupin mener at denne dosen er nærmere den som vil bli benyttet.

Legemiddelverkets vurdering

Doseringen som benyttes i klinisk praksis er for de fleste pasienter 3 kapsler daglig, likt den dosen som er benyttet i de kliniske studiene, men med en opptrapping som er angitt i preparatomtalen, mens noen pasienter får tilstrekkelig effekt av to kapsler daglig. Legemiddelverket mener at dette bekreftes av langtidsstudien til Suetterlin et al. (17) og av klinikere som legemiddelverket har vært i kontakt med.

Legemiddelverket legger til grunn en dosering på 2 kapsler (334 mg) og 3 kapsler (500 mg) meksiletin daglig.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med sier at alle voksne pasienter som har en behandlingstrengende myotoni får tilbud om legemiddelbehandling. Som forklart i kapittel 1.4.2 blir nå lamotrigin gitt som førstevalg til nye pasienter på noen sykehus, mens andre benytter meksiletin. Dersom markedsført meksiletin innføres, vil det primært være lamotrigin som fortrenses.

Innsendt dokumentasjon

De tre studiene som Lupin har presentert for metodevurderingen har alle benyttet placebo som komparator.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener en må se på hva som faktisk er i klinisk bruk og hvilken dokumentasjon som foreligger for de alternativer som brukes i dag. Ved flere sykehus har man valgt å gå over til lamotrigin på grunnlag av dokumentert effekt i en randomisert, placebokontrollert klinisk studie, lettere tilgjengelighet enn meksiletin (før markedsføringen av Namuscla) og færre potensielt alvorlige hjertebivirkninger.

Legemiddelverket antar at doseringen med lamotrigin i klinisk praksis vil være den dosen som ble benyttet i den kliniske studien, 300 mg daglig (3).

Legemiddelverket godtar ikke Lupins bruk av placebo som komparator, og gjør en egen vurdering med lamotrigin som komparator.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

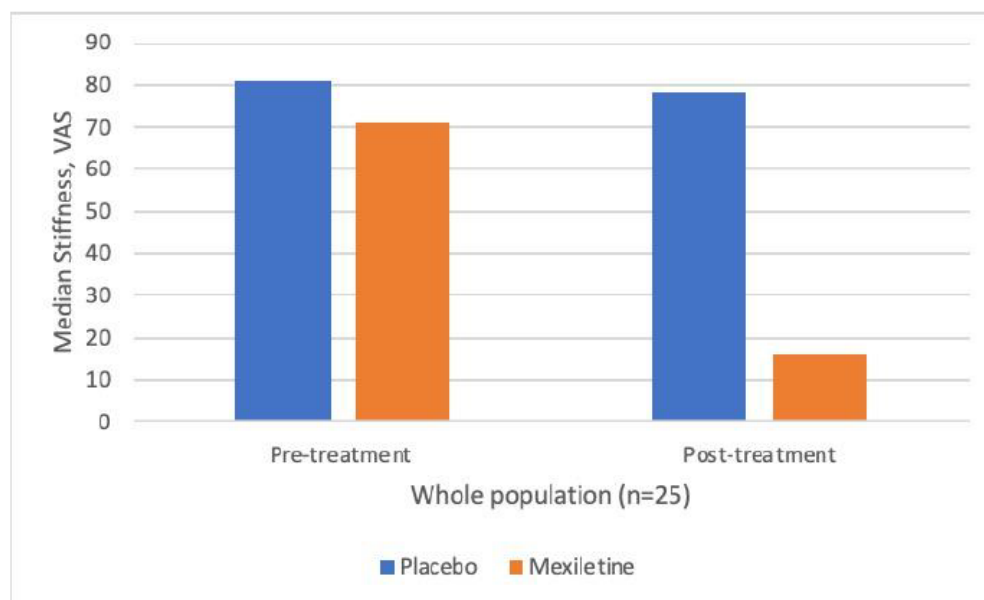
Innsendt klinisk dokumentasjon – MYOMEX-studien

Resultater fra det primære endepunktet pasientrapportert stivhet på visuell analog skala, VAS, i MYOMEX-studien er vist i tabellen under (2).

Tabell 6: Resultater for primært endepunkt VAS skår fra MYOMEX-studien (Kilde: Lupin)

	Mexiletine	Placebo
Primary Analysis		
Stiffness score (VAS) (mm)		
Number of subjects	25	25
Median VAS value at Baseline	71.0	81.0
Median VAS value at Day 18	16.0	78.0
Median VAS absolute change from baseline	-42.0	2.0
Percentage of Patients with an Absolute VAS Change from Baseline ≥ 50 mm at Day 18	12/21 (57.1%)	3/22 (13.6%)
Effect of treatment (Mixed Effect Linear Model)	p < 0.001	

Figuren under viser VAS skår for pasientene i modified intention to treat (mITT) populasjonen.



Figur 4 Resultater for primært endepunkt VAS skår fra MYOMEX-studien (Kilde: Lupin)

Det var en statistisk signifikant nedgang i median VAS skår for pasientene som fikk meksiletin sammenliknet med baseline mot tilnærmet uendret for pasientene som fikk placebo etter 18 dagers behandling.

Tabellen under viser resultater fra de sekundære endepunktene

- Stoltest (tiden det tar å reise seg fra en stol, gå rundt stolen og sette seg igjen),
- INQoL (generell helse relatert livskvalitet, høyere skår indikerer dårligere livskvalitet),
- Clinical Global Impression (CGI, målt av pasient og utprøver),
- Severity global score (skala 0 - 104 hvor 0 er normal)
- Disability global score (skala 0 - 27 hvor 0 er normal)

Tabell 7 Resultater for sekundære endepunkter fra MYOMEX-studien (Kilde: Lupin)

	Mexiletine	Placebo
Secondary Analysis		
Chair test (s)		
Number of subjects	25	25
Mean (SD) value at Baseline	7.3 (3.5)	
Mean (SD) value at Day 18	5.2 (1.6)	7.5 (4.1)
Mean (SD) absolute change from baseline	-2.1 (2.9)	0.2 (1.6)
Effect of treatment (Wilcoxon signed-rank test)	p = 0.0007	
Secondary Analysis		
Individualised neuromuscular quality of life – Overall quality of life		
Number of subjects	25	25
Median value at Baseline	51.1	
Median value at Day 18	23.3	48.3
Median absolute change from baseline	-25.0	1.1
Effect of treatment (linear mixed model)	p < 0.001	
Secondary Analysis		
Clinical Global Impression (CGI) Efficacy index		
Number of subjects	25	25
CGI as judged efficient by the investigators	22 (91.7%)	5 (20.0%)
CGI as judged efficient by the patients	23 (92.0%)	6 (24.0%)
Effect of treatment (Mc Nemar test)	p < 0.001	
Secondary Analysis		
Preference between the 2 treatment periods		
Number of subjects	25	25
Period preferred	20 (80.0%)	5 (20.0%)
Effect of treatment (binomial test)	p = 0.0041	
Secondary Analysis		
Clinical Myotonia Scale – Severity Global Score		
Number of subjects	25	25
Mean (SD) value at Baseline	53.8 (10.0)	
Mean (SD) value at Day 18	24.0 (17.1)	47.6 (23.3)
Mean (SD) absolute change from baseline	-29.8 (16.0)	-6.2 (19.0)
Effect of treatment (linear mixed model)	p < 0.001	
Secondary Analysis		
Clinical Myotonia Scale – Disability Global Score		
Number of subjects	25	25
Mean (SD) value at Baseline	7.8 (2.8)	
Mean (SD) value at Day 18	2.7 (2.6)	7.0 (3.8)
Mean (SD) absolute change from baseline	-5.1 (3.1)	-0.8 (3.4)
Effect of treatment (linear mixed model)	p < 0.001	

Resultatene fra de sekundære endepunktene viser bedre effekt av meksiletin sammenlignet med placebo.

Livskvalitetsmål med INQoL inkluderte individuelle symptomdimensjoner (svakhet, låsning, smerte, fatigue) og dagliglivdimensjoner (aktiviteter, uavhengighet, sosiale relasjoner, følelser og selvbilde). Resultatene fra MYOMEX-studien viste at det var større forbedring i hvert domene etter behandling med meksiletin enn med placebo.

Innsendt klinisk dokumentasjon – Statland et al. og Stunnenberg et al.

Tabell 8: Resultater fra Statland et al. (13).

Primært utfallsmål: Stivhetsscore på IVR*	Meksiletin	Placebo	Absolutt forskjell Placebo-meksiletin	Behandlings- effekt	p-verdi
Antall pasienter	57	57			
Stivhet første periode	2,53 (1,80 – 3,17)	4,21 (3,40 – 5,20)	-1,68 (-2,66 - -0,71)	-1,36	<0,001
Stivhet andre periode	1,60 (1,04 – 2,20)	5,27 (4,44 – 6,27)	-3,68 (-3,85 - -0,14)	-2,97	0,04

*Interactive Voice Response, stivhet angis på skala fra en til ni.

I Statland et al.-studien ble det påvist en signifikant periodeeffekt som skyldes studiedesign, resultatene er derfor rapportert per behandlingsperiode. I første periode var gjennomsnittlig reduksjon i stivhet 40 % mot placebo på skalaen fra 1 til 9, mens reduksjonen i den andre perioden var på 70 % mot placebo. For de sekundære utfallsmålene ble det også vist signifikante behandlingseffekter av meksiletin, herunder små, men signifikante bedringer på livskvalitetsmål med INQoL.

Tabell 9: Resultater fra Stunnenberg et al. (15)

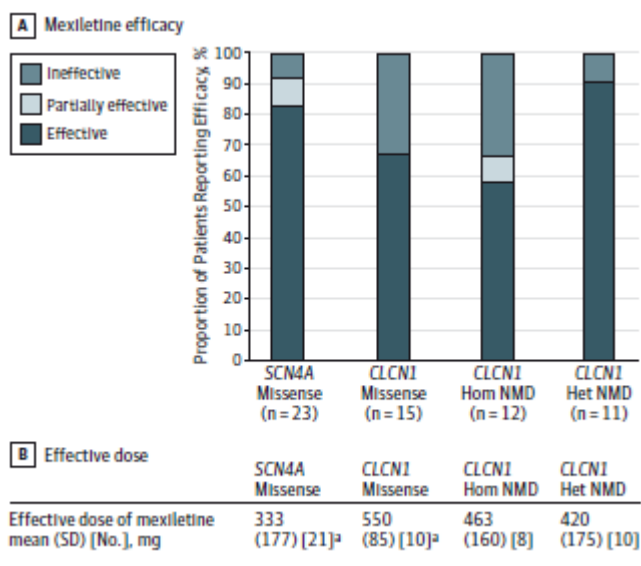
Primært utfallsmål: Stivhetsscore på IVR*	Meksiletin	Placebo	Absolutt forskjell Placebo-meksiletin	p-verdi
Antall pasienter	27	27		
Stivhet	2,42 (SD=1,81)	5,55 (SD=2,09)	-3,13 (-2,46 – -3,78)	<0,001

*Interactive Voice Response, stivhet angis på skala fra en til ni.

Behandlingen med meksiletin i Stunnenberg et al.-studien førte til en 56 % reduksjon i stivhet mot placebo. De fleste sekundære utfallsmål viste også en positiv behandlingseffekt av meksiletin, inkludert bedring av livskvalitet på INQoL.

Innsendt klinisk dokumentasjon - Suetterlin et al.

Figur 5 Effekt og effektiv dose for ulike genotyper av NDM



Del A i Figur 5 viser effekt basert på pasientens subjektive rapport dokumentert av kliniker for hver hovedgruppe (MC og PC) av NDM. Del B viser gjennomsnittlig dose av meksiletin for hver hovedgruppe av sykdommen (MC og PC). Pasienter som ikke opplevde effekt (n=12) er ikke inkludert ved beregning av effektiv dose. Pasienter med MC (ulike mutasjoner i CLCN1-genet) hadde behov for høyest dose, i gjennomsnitt ca. 3 kapsler daglig. Pasienter med PC (SCN4A-mutasjon) hadde behov for i gjennomsnitt 2 kapsler daglig for å oppnå effekt.

Ingen pasienter var rapportert å avslutte behandlingen på grunn av avtagende effekt. Det var 8 pasienter som hadde avbrutt behandling på grunn av manglende effekt eller uønskede bivirkninger, de startet opp behandling senere og fikk effekt uten bivirkninger. Det var 12 av 63 (19 %) pasienter som ikke hadde effekt av meksiletin. Studien antyder at effekten ikke avtar over tid. Ingen alvorlige bivirkninger ble rapportert.

Legemiddelverkets vurdering

Resultatene fra de tre omtalte kliniske studiene viste at meksiletin var bedre enn placebo på alle de undersøkte endepunktene.

Det er imidlertid flere svakheter i MYOMEX-studien.

- Lavt antall pasienter. Pasientpopulasjonen er svært liten fordi sykdommen er sjelden, og subjektive endepunkter vil ha mer usikkerhet i seg når det er få pasienter og heterogen populasjon som kan føre til at stor variasjon i resultater får stor innvirkning. EMA kommenterte at

nettopp på grunn av dette, ville valg av primært endepunkt som målt muskelstyrke (objektivt mål) direkte være viktig for å styrke studiens resultater.

- De fleste utfallsmålene var subjektive.
- Behandlingsvarigheten var kun 18 dager som er svært kort for en kronisk tilstand som varer livet ut, og hvor det kan være aktuelt med livslang behandling.
- Usikkerhet i måling av klinisk effekt på grunn av overkryssingsdesign. Svært kort periode mellom de to fasene av studien og lavt antall pasienter gir stor usikkerhet rundt spesielt målingene av livskvalitet. I fase II studien Statland et al. ble det funnet effekt av overkryssing (carry-over effect) for flere deler av SF-36, som var instrumentet for livskvalitet som ble benyttet. Det er usikkert om tilsvarende gjelder for MYOMEX-studien.
- Halvparten av pasientene hadde fått legemiddelet meksiletin før de ble inkludert i MYOMEX-studien, noe som kan gi en gjenkjennelse og usikkerhet i effektstørrelsen i positiv retning.
- Tvungen dosetitrering til 500 mg meksiletin som er maksimal dose, noe som kan være annerledes enn i klinisk praksis der titrering er etter symptombilde.

De to andre kliniske studiene, Statland et al. og Stunnenberg et al., har mange av de samme svakhetene som MYOMEX-studien som vi har listet opp over. I Suetterlin et al. antydes det at effekten ikke avtar over tid og dette støttes av klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med.

Klinisk dokumentasjon - Lamotrigin-studien

Resultater fra lamotrigin-studien viste at det primære utfallsmålet, stivhet, ble signifikant redusert etter behandling med lamotrigin. Gjennomsnittlig stivhetsskår ble redusert med 29 % ($p < 0,001$), og det var ikke en statistisk signifikant forskjell på effekten oppnådd ved 150mg eller 300mg dose. Gjennomsnittlig skår på myotonia behaviour scale (MBS) var $3,2 \pm 1,1$ ved baseline og $1,3 \pm 0,2$ etter 8 uker behandling med lamotrigin.

Sekundære utfallsmål i lamotrigin-studien var kliniske myotonitester og livskvalitet målt med SF-36, og resultatene viste signifikant bedring for lamotrigin sammenlignet med placebo. Samlet livskvalitet målt med SF-36 var ved baseline 65 ± 18 og etter behandling var denne verdien 5 poeng bedre for lamotrigin-gruppen sammenlignet med placebo. Bedringen skyldtes en bedring i fysisk funksjonsevne. Størrelsen av behandlingseffekt var uavhengig av genetisk mutasjon. 8 MC- og 10 PC-pasienter hadde effekt av behandlingen, mens to pasienter av hver mutasjon hadde ikke effekt. Det er ikke definert kriterier for effekt og ikke-effekt.

Forfatterne av lamotrigin-studien gjorde en enkel sammenlikning av effekt av lamotrigin og meksiletin basert på sin studie og studien til Statland et al. Forfatterne av lamotrigin-studien estimerte standardisert effektstørrelse av MBS med konfidensintervall

Standardisert MBS = effektstørrelse i studien/ Standardavvik ved baseline

Standardisert effektstørrelse var 1,5 (95 % KI 1,2 - 1,8) for lamotrigin, mens tilsvarende standardisert effektstørrelse for meksiletin var 1,4 (95 % KI 0,6 - 2,2) og 3,0 (95 % KI 0,1 - 3,1) for de to periodene i

Statland et al.-studien (3). Forfatterne av lamotrigin-studien konkluderte med at siden den standardiserte effektstørrelsen av meksiletin var innenfor KI for den andre behandlingen, indikerte dette sammenliknbar effekt av lamotrigin og meksiletin (3).

Legemiddelverkets vurdering

Lamotrigin-studien har de samme svakheter som meksiletin-studiene:

- Lavt pasienttall (N=26)
- Subjektive utfallsmål, MBS og SF-36
- Varigheten av studien er lengre enn MYOMEX-studien. Det er imidlertid brukt vesentlig lengre tid på opptrapping av lamotrigin, slik at behandlingstid med effektiv dose av lamotrigin er omtrent den samme som i MYOMEX-studien.
- Det er også i lamotrigin-studien benyttet overkryssingsdesign (cross-over design). Dette kan være et egnet design for en studie i en så liten pasientgruppe med store individuelle variasjoner i sykdomsbilde, men gir en viss risiko for overestimering av klinisk effekt fordi pasientene kan forstå hva de mottar.

Kliniker som Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at effekten av lamotrigin og meksiletin inntreer raskt, og at erfaringen fra klinisk praksis tilsier at effekten vedvarer over tid og at en kortvarig studie kan være relevant for vurdering av effekt og ekstrapolering av effekten i et livslengdeperspektiv. I Suetterlin et al. er det pasienter som ikke fortsetter på behandling, men det er på grunn av manglende effekt helt fra start. Ingen pasienter i Suetterlin et al. ble rapportert å avslutte behandling på grunn av avtagende effekt (17).

Kliniker har også gitt innspill på at ut i fra klinisk erfaring er det ikke mulig å si om lamotrigin har bedre eller dårligere effekt enn meksiletin. I lamotrigin-studien ble det konkludert med at lamotrigin og meksiletin har en lignende behandlingseffekt.

Pasientgruppen er svært liten. Det er ikke publisert kliniske studiedata som muliggjør en justert indirekte sammenlikning, og gitt en så sjelden sykdom er det lite sannsynlig at det kommer bedre data.

Kort oppsummert av effekt for meksiletin og lamotrigin:

- Både meksiletin og lamotrigin har vist effekt i placebokontrollerte studier.
- Den kliniker som legemiddelverket har vært i kontakt med som har erfaring med de to legemidlene kan ikke ut i fra klinisk erfaring si om lamotrigin har bedre eller dårligere effekt enn meksiletin.
- Den forenklede indirekte sammenlikningen av meksiletin og lamotrigin i lamotrigin-studien konkluderte med liknende behandlingseffekt.
Det foreligger for lite kliniske data til å kunne kvantifisere den relative effekten av meksiletin og lamotrigin.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt dokumentasjon

Bivirkninger er rapportert i de innsendte studiene, og insidensen av rapporterte bivirkninger er i området 50 – 70 % av alle brukere. Ingen alvorlige eller dødelige episoder ble rapportert i noen av studiene.

Tabell 10: Rapporterte bivirkninger meksiletin

Bivirkninger/Symptom	MYOMEX	Statland et al.	Stunnenberg et al.	Suetterlin et al.
Dyspepsi, kvalme og andre GI-relaterte	16 %	16 %	70 %	42 %
Hodepine	0 %	8 %	3 %	8 %
Hjertebank	4 %	2 %	7 %	6%
Hudreaksjoner	0 %	2 %	4 %	0 %
Andre	40 %	16 %	10 %	20%
Ingen bivirkninger	40 %	59%	10 %	48 %

Smerter og ubehag forbundet med magesyre og sure oppstøt var den hyppigst rapporterte bivirkningen i alle de omtalte studiene. Hyppigheten av dette problemet varierte veldig mellom studiene. I preparatomtalen til Namuscla angis magesmerter som en svært vanlig bivirkning, definert som en hyppighet på over 10 % (21).

I tillegg til sikkerhetsdata fra de kliniske studiene som undersøkte myotoni, så finnes det omfattende sikkerhetsdata på meksiletin, som har vært i bruk mot hjertearytmi siden 1975. Lupin har gjennomgått post-marketing sikkerhetsdata for meksiletin for perioden 2005 – 2012 og kunne ikke avdekke bivirkninger som ikke var tidligere kjent, i studiene av meksiletin for myotone forstyrrelser.

Hodepine var den hyppigste bivirkningen som ble rapportert i lamotrigin-studien. Hele 44 % av pasientene rapporterte dette, men også 24 % av pasientene i placebogruppen rapporterte hodepine. Andre hyppige bivirkninger var tretthet og irritabilitet. Hodepine er den eneste bivirkningen som angis som svært vanlig i preparatomtalen for Lamictal (13).

Tabell 11: Rapporterte bivirkninger lamotrigin (Kilde: Lamotrigin-studien)

Bivirkninger/symptom	Lamotrigin
Dyspepsi, kvalme og andre GI-relaterte	8 %
Hodepine	44 %
Tretthet	24 %
Irritabilitet	4 %
Hjertebank / hjerterelaterte	0
Hudreaksjoner	12 %
Ingen bivirkninger	48 %

Legemiddelverkets vurdering

Den samlede bivirkningsforekomsten i de kliniske studiene varierer noe og kan tilskrives de små populasjonene i studiene. Meksiletin er et antiarytmikum og har således en kjent farmakologisk effekt på hjerterytme. Det er anført i preparatomtalen at forstyrrelser i hjerterytme må utelukkes før bruk av meksiletin. Videre skal EKG måles minst annet hvert år for å utelukke at pasienten har en hjertelidelse. De kliniske studiene, inkludert den retrospektive langtidsstudien, viste ingen endringer i EKG-parametere hos noen av pasientene. Den vanligste bivirkningen som er observert i alle studier er relatert til dyspepsi, kvalme og magesmerter, og kan behandles med protonpumpehemmer eller lignende, til en relativt lav kostnad. EMA har stadfestet at det foreligger et positivt nytte-risiko forhold for meksiletin ved symptomatisk bruk mot myotone forstyrrelser (2).

Forekomsten av bivirkninger i lamotrigin-studien var relativt høy. I tråd med det som er kjent fra lang tids bruk med dette legemidlet, som angitt i preparatomtalen (13), så er bivirkningene generelt milde. Hodepine er kjent som den mest vanlige bivirkningen ved bruk av lamotrigin.

Klinikerne som Legemiddelverket har vært i kontakt med, mener at bivirkninger er lette og forbigående både ved behandling med meksiletin og lamotrigin.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

For å finne helsereelatert livskvalitet for personer med NDM har Lupin gjort følgende:

- I MYOMEX-studien ble det benyttet et spørreskjema om livskvalitet spesielt tilpasset pasienter med nevrologiske sykdommer – INQoL (Individualized Neuromuscular Quality of Life Questionnaire). Alle pasientene i MYOMEX-studien besvarte spørreskjemaet (n=25)
- Mapping fra INQoL til EQ-5D-3L ble gjennomført av et representativt utvalg av den britiske befolkningen ved bruk av valgbasert metode, diskret valgeksperiment (DCE)
- Gjennomført en vignettstudie til scenarionalyse for å validere livskvaliteten fra det diskret valgeksperimentet

Lupin har også gjennomført et systematisk litteratursøk etter livskvalitetsvekter ved NDM i oktober 2019.

Legemiddelverkets vurdering

Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at graden av muskelstivhet/myotoni avhenger av den genetiske mutasjonen, men at det også er relatert til andre forhold i livet som jobb og familieliv. Mange med MC har vanskeligheter med å være i jobb over tid, men behandling kan forlenge tiden de kan være i arbeid. De fleste pasientene gir uttrykk for en betydelig effekt av behandlingen på muskelstivhet og livskvalitet. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at mange pasienter har god effekt på livskvaliteten av behandling.

Legemiddelverket har ikke vurdert den innsendte kostnad-per-QALY-analysen, se kapittel 1.4.3, på grunn av feil komparator. Legemiddelverket har derfor ikke validert de innsendte nyttevektene fra MYOMEX-studien som Lupin har sendt inn.

4 ØKONOMISK ANALYSE

4.1 BAKGRUNN

I den innsendte helseøkonomiske analysen sammenlignes meksiletin med placebo for symptomatisk behandling av myotoni hos voksne pasienter med nondystrofiske myotone forstyrrelser i en kostnad per QALY-analyse. Behandlingen er symptomatisk og påvirker ikke dødeligheten eller den underliggende sykdommen, men livskvaliteten. Legemiddelverket har ikke vurdert den innsendte kostnad-per-QALY-analysen, se kapittel 1.4.3.

Som beskrevet tidligere, se kapittel 1.4.3, har Legemiddelverket valgt lamotrigin som komparator. Legemiddelverket mener at det er relevant å belyse kostnadsforskjeller mellom meksiletin og lamotrigin.

4.2 KOSTNADER I LEGEMIDDELVERKETS ANALYSE

Det er inkludert en rekke kostnader i den helseøkonomiske modellen fra Lupin, delt inn i de som mottar behandling og de som ikke mottar behandling, og fordelt etter alvorlighetsgraden mild, moderat og alvorlig.

Kostnader som er inkludert er:

- Legemiddelkostnader
- Oppfølgingskostnader ved meksiletin
- Oppfølgingskostnader ved NDM
- Kostnader ved behandling av bivirkninger

Kostnadene som er inkludert i den helseøkonomiske modellen er ikke validert av Legemiddelverket fordi den innsendte kostnad-per-QALY-analysen ikke blir brukt videre. Legemiddelverket sammenligner legemiddelkostnader for meksiletin og lamotrigin. Det er også en kvalitativ gjennomgang av andre kostnader og en vurdering av relevansen av de ulike kostnadene.

Legemiddelkostnader meksiletin

Legemiddelkostnadene for de pasientene som mottar behandling med meksiletin er basert på kostnad per pakke/enhet og dosering. Det er beregnet kostnad per pakke for meksiletin med utgangspunkt i apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) uten merverdiavgift (mva.).

Kostnaden for meksiletin er basert på at kostnad per kapsel (167 mg) er 563,94 NOK (uten mva.). Legemiddelverket har fått innspill fra kliniker angående dosering, at pasientene de behandler bruker 150 mg til 200 mg tre ganger daglig av meksiletin hydroklorid. Legemiddelverket anser det som relevant å belyse kostnader ved ulik dosering og legger til grunn 2 og 3 kapsler daglig av meksiletin, som tilsvarer 334 mg og 500 mg meksiletin base daglig. I preparatomtalen er det anbefalt en vedlikeholdsbehandling på mellom 167 mg (1 kapsel) og 500 mg (3 kapsler) daglig i henhold til symptomenes intensitet og klinisk

respons. I MYOMEX-studien mottok pasientene en vedlikeholdsdose på 500 mg (3 kapsler) daglig (21). Legemiddelverket viser legemiddelkostnader for 2 og 3 kapsler daglig basert på innspill fra klinikerne.

Legemiddelkostnader lamotrigin

Legemiddelkostnadene for de pasientene som mottar behandling med lamotrigin er basert på kostnad per pakke/enhet og dosering 300 mg per døgn som beskrevet i lamotrigin-studien. Det er beregnet kostnad per pakke for lamotrigin med utgangspunkt i maks AUP uten mva.

Kostnaden for lamotrigin per februar 2021 er basert på kostnad per tablett (100 mg og 200 mg). For en 100 mg tablett er legemiddelkostnaden 3,42 NOK (uten mva.) og for en 200 mg tablett er legemiddelkostnaden 5,63 NOK (uten mva.). Det legges til grunn 1 tablett med 200 mg og 1 tablett med 100 mg daglig, totalt 300 mg daglig, basert på doseringen av lamotrigin i den kliniske studien (3).

Oppfølgingskostnader ved meksiletin

Lupin har inkludert kostnader ved oppfølging av de som får meksiletin for å følge med på hjerterytmen for å avdekke bivirkninger.

Oppfølgingskostnader ved NDM

Det ble ikke samlet inn data på behovet for oppfølging og kostnader som påløper ved NDM i MYOMEX-studien. Lupin har estimert behovet for oppfølging av NDM-pasienter basert på kliniske eksperter sin anbefaling av fysioterapi, ergoterapi, taleterapi, dagbehandling per år, bruk av rullestol, bruk av stokk/krykke eller bruk av gåstol eller ingen hjelpemidler. Det er en svært heterogen pasientgruppe som vil ha ulikt behov for oppfølging og Lupin har valgt et gjennomsnittlig antall behov per år for de ulike tjenestene basert på innspill fra kliniske eksperter og en andel i de tre alvorlighetsgradene mild, moderat og alvorlig som vil ha behov for oppfølging. Det er antatt at de som får placebo har behov for tre ganger så mye helsetjenester som de som mottar meksiletin.

Klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at behovet for oppfølging i klinisk praksis ikke vil være så stort som Lupin antar. De fleste pasienter med muskelsykdom vil ha behov for fysioterapi, ergoterapi og logopeditjeneste, men i varierende grad. Det er ikke forventet muskelsvakhet annet enn det som er relatert til myotonien og NDM medfører ikke tap av muskelceller. Ved oppfølging av NDM forventer Legemiddelverket at de pasientene som mottar behandling av meksiletin eller lamotrigin vil ha samme behov for oppfølging av sykdommen, og det er ingen grunn til å beregne noen forskjell i oppfølgingskostnader.

Kostnader ved behandling av bivirkninger

Lupin har inkludert kostnader for meksiletin til behandling av GI-relaterte bivirkninger i form av sure oppstøt og magesmerter. Disse er svært små. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mener bivirkningene er lette og forbigående. Det samme gjelder lamotrigin, her mener kliniker som har erfaring med lamotrigin at dette preparatet ikke har de samme potensielle hjertebivirkningene, og dermed mindre behov for oppfølging og kontroll.

4.3 RESULTATER LEGEMIDDELVERKETS ANALYSE

Lamotrigin er oppført på byttelisten for 25 mg. Det er også mulig med parallellimporterte pakninger av lamotrigin. Prisen på pakningene fra de ulike leverandørene er svært lik for 100 mg. Forskjellen er knyttet til at den ene pakningen inneholder 98 tablett og den parallellimporterte pakningen inneholder 100 tablett. Pris per tablett fra de ulike leverandørene blir lik. Legemiddelverket legger til grunn pakningene med 98 tablett for lamotrigin i analysen.

Tabell 12: Kostnad per pakning og kapsel/tablett for meksiletin og lamotrigin, maks AUP med og uten mva.

Virkestoff	Legemiddelform	Styrke	Antall per pakke	Pakningspris (maks AUP inkl. mva.)	Pakningspris (maks AUP eks. mva.)	Pris per kapsel/tablett (maks AUP eks. mva.)
Meksiletin	Kapsel	167 mg	100 stk	70 493 NOK	56 394 NOK	564 NOK
Lamotrigin	Tablett	100 mg	98 stk	419 NOK	335 NOK	3,42 NOK
Lamotrigin	Tablett	200 mg	98 stk	690 NOK	552 NOK	5,63 NOK

Tabell 13: Kostnad per døgn, måned og år for meksiletin og lamotrigin, maks AUP uten mva. Per pasient

Virkestoff	Pris per kapsel/tablett (maks AUP eks. mva.)	Dose per dag	Døgnkostnad (maks AUP, eks. mva.)	Måned kostnad (maks AUP, eks. mva.)	Årlig kostnad (maks AUP, eks. mva.)
Meksiletin	564 NOK	3 stk	1 692 NOK	51 460 NOK	617 517 NOK
Meksiletin	564 NOK	2 stk	1 128 NOK	34 306 NOK	411 678 NOK
Lamotrigin totalt (100 mg + 200 mg)	3,42 NOK 5,63 NOK	2 stk	9,05 NOK	275 NOK	3 305 NOK

Kostnadsnivået for meksiletin er svært høyt sammenlignet med kostnadene for lamotrigin.

Legemiddelkostnaden er ca. 410 000 NOK til 620 000 NOK per år for meksiletin, avhengig av dosering, og ca. 3 300 NOK per år for lamotrigin. NDM er ikke kurerbart og er en sykdom pasientene må leve med hele livet og det kan være aktuelt for pasienten å stå på legemiddelet livet ut. Meksiletin har tidligere vært tilgjengelig som uregistrert preparat og har da hatt en gjennomsnittspris per pakning på et sted mellom 3 000 NOK og 8 000 NOK per 100 pakning inkludert mva., noe som tilsvarer en kostnad for uregistrert meksiletin på ca. 25 000 – 70 000 NOK per år, uten mva., med dosering 3 kapsler daglig. Dette er betydelig lavere enn kostnaden for den markedsførte meksiletin (Namuscla) som er opp mot 9 ganger dyrere med dosering 3 kapsler daglig.

Legemiddelverket har i denne metodevurderingen lagt til grunn erfaring fra klinisk praksis og kliniske studier av meksiletin og lamotrigin ved myotoni som støtte for å oppsummere effekt, sikkerhet og kostnader for meksiletin og lamotrigin. Kostnadsnivået for meksiletin (Namuscla) er svært høyt sammenlignet med kostnadene for lamotrigin. Legemiddelkostnaden er ca. 410 000 NOK til 620 000 NOK per år for meksiletin (Namuscla) og ca. 3 300 NOK per år for lamotrigin, regnet uten mva.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Legemiddelverket har i metodevurderingen av meksiletin gjort en forenklet vurdering av budsjettkonsekvensene. Det er i beregningene inkludert legemiddelkostnader per år for meksiletin og lamotrigin. Legemiddelkostnadene per år er basert på kostnaden per pakning og dosering. Legemiddelpriser er maks AUP inkludert mva.

Legemiddelutgifter per år per person (maks AUP inkludert mva.):

- Ca. 515 000 NOK per år for meksiletin (2 kapsler per dag)
- Ca. 770 000 NOK per år for meksiletin (3 kapsler per dag)
- Ca. 4 150 NOK per år for lamotrigin

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Basert på studier av prevalensen for NDM i Norge, se kapittel 1.2 og 3.1, så har Lupin beregnet en samlet prevalens i Norge på ca. 3,5 tilfeller per 100 000, det vil si 194 tilfeller i år 5 (antatt befolkning i 2024 på ca. 5,5 mill.). Populasjonsantallet samsvarer med det klinikere mener er relevant. Lupin antar at ikke alle er aktuelle for behandling, fordi de er barn eller fordi de har kontraindikasjoner, og at 66 % vil være aktuell for behandling. Bare en andel av disse 66 % bruker legemidler for behandling siden noen ikke vil ha behov for medikamentell behandling. Lupin har antatt, basert på innspill fra kliniker, at ca. 20 – 28 % ikke vil ha behov for behandling, se Tabell 14. Da står Lupin igjen med 102 aktuelle pasienter for legemiddelbehandling i år 5.

Tabell 14: Pasienter aktuell for behandling

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
NDM (3,51 av 100 000) (Antall pasienter)	188	190	191	192	194
Antall som er aktuell for behandling (66 %) (Antall pasienter)	124	125	126	127	128
Andel som ikke er aktuell for behandling (20 – 30 %)	28 %	28 %	25 %	23 %	20 %
Antall som potensielt vil bruke behandling (Antall pasienter)	90	90	95	98	102

En kliniker som Legemiddelverket har vært i kontakt med mener ca. 70 – 80 % av de aktuelle for behandling vil stå på behandling, noe som stemmer med antagelsen fra Lupin. Markedsandelen antar Lupin er økende, opptil 70 % i år 5. Basert på andelen som har effekt av meksiletin i Suetterlin et al. legger Legemiddelverket til grunn at markedsandelen som Lupin har antatt er relevant i år 5. Fra år 1 legger

Legemiddelverket til grunn tall for markedsandelen fra reseptregisteret som viser at 42 pasienter får meksiletin. For begge legemidlene er det en viss andel pasienter som ikke responderer på behandlingen, uavhengig av diagnose. Klinikeren mener markedsandelen vil avhenge av offentlig finansiering, pris og retningslinjer for hva som skal forskrives av meksiletin eller lamotrigin. Meksisletin vil kunne få en høy markedsandel hvis offentlig finansiering godkjennes, da det er godt tolerert. Hvis Namuscla (meksisletin) ikke tas i bruk er det usikkert hvor stor markedsandelen til lamotrigin vil være. Som en forenkling legger Legemiddelverket til grunn at 80 % vil ha effekt av lamotrigin og legger det til grunn som markedsandel.

Tabell 15: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Namuscla (meksisletin) og konkurrerende legemiddel over den neste femårs-perioden - dersom Namuscla (meksisletin) tas i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall som potensielt vil bruke behandling	90	90	95	98	102
Namuscla (meksisletin) - %	47 %	47 %	50 %	70 %	70 %
Namuscla (meksisletin) - antall pasienter	42	42	47	68	72
Lamictal (lamotrigin) - %	53 %	53 %	50 %	30 %	30 %
Lamictal (lamotrigin) - antall pasienter	48	48	48	30	30

Tabell 16: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Namuscla (meksisletin) og konkurrerende legemiddel over den neste femårs-perioden - dersom Namuscla (meksisletin) IKKE tas i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall som potensielt vil bruke behandling	90	90	95	98	102
Namuscla (meksisletin) - %	0	0	0	0	0
Namuscla (meksisletin) - antall pasienter	0	0	0	0	0
Lamictal (lamotrigin) - %	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %
Lamictal (lamotrigin) - antall pasienter	72	72	76	78	82

5.2 BUDSJETTKONSEKVENSER LEGEMIDDELKOSTNADER FOR HELSETJENESTEN

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 17 og Tabell 18.

Tabell 17: Forventet budsjettvirkning på helsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon (2 kapsler meksiletin per dag) oppgitt i NOK med maks AUP inkludert mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Namuscla (meksiletin) får offentlig finansiering	21 811 372	21 811 372	24 384 360	35 116 551	37 174 941
Namuscla (meksiletin) får ikke offentlig finansiering	297 420	297 420	313 943	323 857	337 076
Budsjettvirkning av anbefaling	21 513 953	21 513 953	24 070 416	34 792 694	36 837 865

Tabell 18: Forventet budsjettvirkning på helsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon (3 kapsler meksiletin per dag) oppgitt i NOK med maks AUP inkludert mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Namuscla (meksiletin) får offentlig finansiering	32 617 919	32 617 919	36 477 399	52 612 864	55 700 448
Namuscla (meksiletin) ikke får offentlig finansiering	297 420	297 420	313 943	323 857	337 076
Budsjettvirkning av anbefaling	32 320 499	32 320 499	36 163 456	52 289 007	55 363 373

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Namuscla (meksiletin) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 37 millioner NOK til ca. 55 millioner NOK inkludert mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

6 OPPSUMMERING

Myotoni er en medisinsk term for muskelstivhet. Myotone forstyrrelser er arvelige, sjeldne sykdommer som forårsakes av funksjonssvikt i skjelettmuskulaturens ionekanaler. Disse sykdommene deles i to grupper: dystrofisk myotoni (DM) der musklene ikke utvikles normalt og atrofierer, og nondystrofisk myotoni (NDM) med normal muskelutvikling. Felles for dem begge er en overstimulering av muskelfibrene som resulterer i vansker med avslapning etter muskelsammentrekning og økt krampetendens. Meksiletin blokkerer natriumkanaler i muskelceller som er i aktivitet. Det forbedrer myotone symptomer ved å redusere muskelstivhet gjennom å redusere forsinkelsen i muskelavslapping.

Legemiddelverket har fått innspill fra det kliniske fagmiljøet i Norge. Pasientene har tradisjonelt fått behandling med natriumkanalblokkere som karbamazepin, fenytoin og meksiletin. Meksiletin har siden 2012 vært i bruk til behandling av pasienter med nondystrofisk myotoni basert på funn i en randomisert kontrollert studie og meksiletin har vært forskrevet på godkjenningfritak. Meksiletin fikk innvilget markedsføringstillatelse for aktuelle indikasjon i Norge i desember 2018 (2) under handelsnavnet Namuscla. I 2017 ble effekten av lamotrigin til behandling av pasienter med nondystrofisk myotoni vist i en randomisert kontrollert studie, og siden da har de fleste pasientene blitt behandlet med lamotrigin (3). Klinisk erfaring tilsier at det ikke er mulig å si om lamotrigin har bedre eller dårligere effekt enn meksiletin. I lamotrigin-studien (3) er det gjort en svært forenklet sammenlikning av lamotrigin og meksiletin, og forfatterne konkluderte med at behandlingseffekten er lignende for disse legemidlene til pasienter med nondystrofisk myotoni. Legemiddelverket kan ikke konkludere rundt størrelsen på relativ effekt mellom de to legemidlene.

Bivirkningsforekomsten ved bruk av meksiletin er relativt høy, men bivirkningene er hovedsakelig lette og forbigående. Hyppigste bivirkning er dyspepsi, som behandles rimelig med protonpumpehemmer. Bivirkningsforekomsten er på samme nivå som for komparator lamotrigin, som også har hyppige, men lette bivirkninger ved oppstart av behandling. Både meksiletin og lamotrigin anses av kliniker å være forbundet med lette og forbigående bivirkninger.

Legemiddelkostnader for de pasientene som mottar behandling med meksiletin eller lamotrigin er basert på kostnad per pakke/enhet og dosering. Kostnadsnivået for meksiletin er svært høyt sammenlignet med kostnadene for lamotrigin. Legemiddelkostnaden er ca. 410 000 NOK til 620 000 NOK per år for meksiletin og ca. 3 300 NOK per år for lamotrigin, der prisene er maksimal AUP, uten mva.

Legemiddelverket har antatt at 102 pasienter er aktuelle for behandling. Noen av disse pasientene vil trolig ikke ha effekt av meksiletin, og noen vil ikke ha effekt av lamotrigin eller andre alternative legemidler. Legemiddelverket har estimert at å behandle disse pasientene med Namuscla (meksiletin) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på i størrelsesorden 37-55 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret når legemiddelpris for meksiletin er basert på maksimal AUP.

Statens legemiddelverk, 19-02-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Malene Nerland
Liv Unni Naalsund
Randi Krontveit

REFERANSER

1. Heatwole CR, Moxley RT, 3rd. The nondystrophic myotonias. *Neurotherapeutics*. 2007;4(2):238-51.
2. Namuscla EPAR - public assessment report. European medicines agency; 2018.
3. Andersen G, Hedermann G, Witting N, Duno M, Andersen H, Vissing J. The antimyotonic effect of lamotrigine in non-dystrophic myotonias: a double-blind randomized study. *Brain*. 2017;140(9):2295-305.
4. Sun C, Tranebjaerg L, Torbergesen T, Holmgren G, Van Ghelue M. Spectrum of CLCN1 mutations in patients with myotonia congenita in Northern Scandinavia. *Eur J Hum Genet*. 2001;9(12):903-9.
5. Muller KI, Ghelue MV, Lund I, Jonsrud C, Arntzen KA. The prevalence of hereditary neuromuscular disorders in Northern Norway. *Brain Behav*. 2020:e01948.
6. Husebye SA, Rebne CB, Stokland AE, Sanaker PS, Bindoff LA. A hospital based epidemiological study of genetically determined muscle disease in south western Norway. *Neuromuscul Disord*. 2020;30(3):181-5.
7. Stunnenberg BC, LoRusso S, Arnold WD, Barohn RJ, Cannon SC, Fontaine B, et al. Guidelines on clinical presentation and management of nondystrophic myotonias. *Muscle Nerve*. 2020;62(4):430-44.
8. Jitpimolmard N, Matthews E, Fialho D. Treatment Updates for Neuromuscular Channelopathies. *Curr Treat Options Neurol*. 2020;22(10):34.
9. Myotonia Congenita Helsenorge2020 [updated 18.09.2018. Available from: <https://www.helsenorge.no/sykdom/sjeldne-diagnoser/nevromuskulare-sykdommer/myotonia-congenita/#behandling>.
10. [Available from: <http://www.reseptregisteret.no/>.
11. Trip J, Drost G, van Engelen BG, Faber CG. Drug treatment for myotonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD004762.
12. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler: Statens Legemiddelverk; 2020 [updated 20.05.2020. Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%2020.05.2020.pdf>.
13. Legemiddelverket. Preparatomtale Lamictal Statens legemiddelverk2020 [updated 24.11.2020; cited 2020 09.12.2020]. Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-08200.pdf.
14. Statland JM, Bundy BN, Wang Y, Rayan DR, Trivedi JR, Sansone VA, et al. Mexiletine for symptoms and signs of myotonia in nondystrophic myotonia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308(13):1357-65.
15. Stunnenberg BC, Raaphorst J, Groenewoud HM, Statland JM, Griggs RC, Woertman W, et al. Effect of Mexiletine on Muscle Stiffness in Patients With Nondystrophic Myotonia Evaluated Using Aggregated N-of-1 Trials. *JAMA*. 2018;320(22):2344-53.
16. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain*. 1976;2(2):175-84.

17. Suetterlin KJ, Bugiardini E, Kaski JP, Morrow JM, Matthews E, Hanna MG, et al. Long-term Safety and Efficacy of Mexiletine for Patients With Skeletal Muscle Channelopathies. *JAMA Neurol.* 2015;72(12):1531-3.
18. Hammaren E, Kjellby-Wendt G, Lindberg C. Quantification of mobility impairment and self-assessment of stiffness in patients with myotonia congenita by the physiotherapist. *Neuromuscul Disord.* 2005;15(9-10):610-7.
19. An observational study in Adult Patients With Non-dystrophic Myotonic Disorders [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04616807?term=mexiletine&draw=2&rank=16)2020 [updated 05.11.2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04616807?term=mexiletine&draw=2&rank=16>.
20. Muskelregisteret. Norsk register for arvelige og medfødte nevrologiske sykdommer Årsrapport for 2019 med plan for forbedringstiltak 2020 [Available from: https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/24_arsrapport_2019_muskelregisteret.pdf.
21. Legemiddelverket. Preparatomtale NaMuscla www.Legemiddelverket.no2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/namuscla-epar-product-information_no.pdf.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Title: Lupin Europe response to NoMa clinical evaluation

Date: 11/02/2021

Dear Sir, Madam,

Thank you for sending the report and for the time spent on evaluating the product. Lupin reviewed the report and have some comments that we would like to highlight. Kindly see below our response:

Comment

Lupin appreciate to be given the opportunity to provide feedback to the assessment report by NoMA.

Choice of comparator

Historically, several products have been used based on their mechanism of action in the treatment of NDM. This use has taken place despite the lack of licensed and well documented treatment options due to the huge unmet need in the treatment of NDM. This use has included lamotrigine and imported mexiletine.

With the marketing authorization for NaMuscla (mexiletine) there is now a well-documented, effective and tolerable product licensed for the treatment of NDM available to Norwegian patients.

Any use of lamotrigine in NDM is off label, and Lupin do not agree with the view of NoMA that off label use of lamotrigine can be considered a comparator to NaMuscla.

Benefits of use of a licensed product

NaMuscla is the only product which have been rigorously evaluated by EMA and is now approved to be used in the treatment of NDM. This ensures that patients treated with NaMuscla are ensured that they are treated with a treatment option which is well documented in NDM and where EMA have found the product to be efficacious and tolerable. In addition, with NaMuscla there is a systematic reporting of adverse events, which will not happen with off label products. Furthermore, Lupin will be responsible for and ensure supply of NaMuscla to Norwegian patients, this will be done through our Nordic partner Macure who invested heavily in the region to make the product available to ensure relevant product

materials are available (SmPC, product labelling etc). All these aspects are not in place for unlicensed products like lamotrigine.

Lack of data for lamotrigine in NDM

In addition to not being licensed for the treatment of NDM, it is important to note that the safety profile for lamotrigine is not trivial. In its licensed indications, lamotrigine has a very common ($\geq 1/10$) undesirable effect of skin rash (SmPC Lamictal). For Patients who develop a lamotrigine related rash, treatment should be withdrawn immediately. Serious rashes requiring hospitalization have also been reported, including life-threatening rashes such as Stevens–Johnson syndrome (SJS). The medicine has significant clearance issues associated with hormonal contraceptives, and other common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) undesirable effects include insomnia and behavioral change/ psychiatric disorders.

Furthermore, it is important to note that there is no long-term safety or efficacy data exists for lamotrigine for the treatment of NDM patients.

Clinical practice

Lupin are aware that some patients may be offered lamotrigine today, despite use of lamotrigine is off label.

As highlighted in the report from NoMA, treatment of NDM is individualized: some patients may benefit from treatment with mexiletine, some may benefit from treatment with lamotrigine. Hence, access to different treatment options for patients with NDM is important to ensure that each individual patient with NDM can receive optimal treatment.

Lupin are offering a confidential price in order to ensure that Norwegian NDM patients remain to have access to NaMuscla. Lupin wish NoMa to consider the impact of using off-license product on patients quality of life and health risk associated with using a product not approved by health authorities in Europe.

